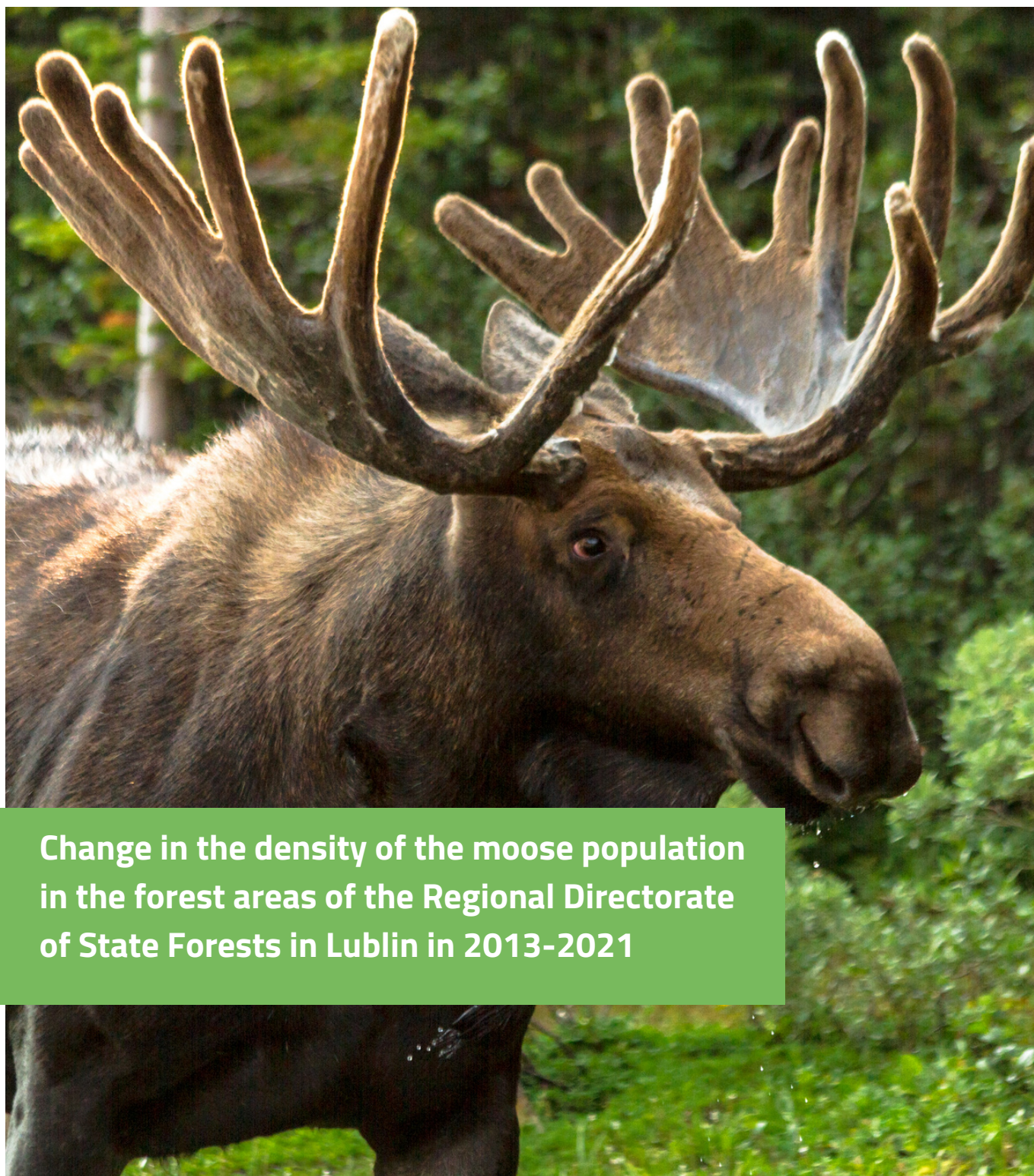




JOURNAL

of Life and Medical Sciences

No. 2 (36)/2023



**Change in the density of the moose population
in the forest areas of the Regional Directorate
of State Forests in Lublin in 2013-2021**

ISSN 2720-6823



SPIS TREŚCI

1. *Deontologia procesu komunikacji pomiędzy lekarzem onkologiem i pacjentem*
Deontology of the communication process the oncologist and the patient
 Katarzyna Kamińska, Kamil Bielak, Marzena Świstak
 STRONY 3-11
2. *Aktualne poglądy na temat problematyki uzależnień w wieku podeszłym*
Current views on the problem of addiction in the elderly
 Paulina Drożdziel, Aleksandra Sobieszkańska-Drożdziel
 STRONY 12-22
3. *Zmiana zagęszczenia populacji łosia na terenach leśnych Regionalnej Dyrekcji Lasów Państwowych w Lublinie w latach 2013-2021*
Change in the density of the moose population in the forest areas of the Regional Directorate of State Forests in Lublin in 2013-2021
 Patryk Ciećko, Dawid Kowalczyk, Katarzyna Masternak
 STRONY 23-31
4. *Model wzbogacenia środowiska dla eublefara lamparciego (Eublepharis macularius)*
Environmental enrichment model for the Leopard Gecko (Eublepharis macularius)
 Zofia Maria Wójcik, Damian Zieliński
 STRONY 32-40
5. *Jakość sensoryczna mleka i jego roślinnych substytutów a preferencje żywieniowe wybranej grupy studentów*
Sensory quality of milk and its plant substitutes in relation to the dietary preferences of a selected group of students
 Natalia Kuczka, Agata Kiciak, Marek Kardas
 STRONY 41-50
6. *Obiecujące cele molekularne w terapii raka jajnika*
Promising molecular targets in ovarian cancer therapy
 Agata Majecka, Adrianna Winnicka
 STRONY 51-71
7. *Zastosowanie minerałów ilastych do usuwania tetracykliny i cyprofloksacyny z wody*
Application of clay minerals for removing tetracycline and ciprofloxacin from water
 Katarzyna Agnieszka Piekacz, Beata Szczepanik
 STRONY 72-80
8. *Magnetic hyperthermia prospects in modern approach to cancer treatment*
Perspektywy hipertermii magnetycznej w nowoczesnym podejściu do leczenia nowotworów
 Karolina Surowiec
 STRONY 81-90



JOURNAL

of Life and Medical Sciences

REDAKTOR NACZELNY

MATEUSZ GORTAT

ZASTĘPCA REDAKTORA NACZELNEGO

AGATA KOBYŁKA

REDAKTOR TECHNICZNY

PAWEŁ KUŚ

RADA NAUKOWA:

DR ANNA STĘPNIOWSKA

(UNIWERSYTET PRZYRODNICZY W LUBLINIE)

DR N. WET. DARIUSZ WOLSKI

(STOWARZYSZENIE MŁODYCH NAUKOWCÓW)

DR MATEUSZ GORTAT

(STOWARZYSZENIE MŁODYCH NAUKOWCÓW)

DR N. MED JERZY BEDNARSKI

(UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE)

DR AGATA KOBYŁKA

(UNIWERSYTET PRZYRODNICZY W LUBLINIE)

ADRES DO KORESPONDENCJI

Stowarzyszenie Młodych Naukowców

e-mail: kontakt@naukowcy.org.pl

www.naukowcy.org.pl

Odpowiedzialność za treść i materiały graficzne ponoszą Autorzy.

Katarzyna Kamińska¹, Kamil Bielak¹, Marzena Świstak² 

¹Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski, al. Raławickie 1, 20-059 Lublin

²Uniwersytet Marii Curie – Skłodowskiej w Lublinie, Wydział Prawa i Administracji, Instytut Nauk Prawnych, Katedra Prawa Informatycznego i Zawodów Prawniczych, Pl. M. Curie – Skłodowskiej w Lublinie, 20 – 031 Lublin

e- mail: katarzynaakaminska00@gmail.com

DEONTOLOGIA PROCESU KOMUNIKACJI POMIĘDZY LEKARZEM ONKOLOGIEM I PACJENTEM DEONTOLOGY OF THE COMMUNICATION PROCESS THE ONCOLOGIST AND THE PATIENT

ABSTRACT

The research objective the authors have set themselves is to discuss ethical aspects relating to the oncologist-patient relationship in the context of cancer treatment. The authors consider the problem of ethical aspects such as the autonomy of the patient, i.e. his/her right to self-determination and to decide on his/her treatment, and trust, which is the foundation of the doctor-patient relationship. Issues relating to the doctor's independence and his or her loyalty to the patient are also referred to. The authors helpfully refer to principles derived from the SPIKES protocol to help overcome basic communication difficulties. Indeed, communicating unhelpful information should be a basic skill of the oncology physician and should be based on deontological principles, moral values, and a proper communication process, all of which are indispensable in the context of effective cancer treatment, while, of course, complying with current legislation. As a result of the research, it was noted that the area of cancer treatment is a particularly difficult area of interface between current legislation, deontological norms and the treatment process. It is therefore crucial to find a so-called 'third way' that, while respecting the applicable law, will allow the patient to feel treated with dignity, with the highest possible ethical standards.

This article is a starting point for further research work around aspects of patient rights, particularly in the context of the right to information, in the context of a specific category of people undergoing cancer treatment. This issue is extremely complex, multifaceted, interdisciplinary and, due to its topicality, deserves an in-depth study. In conducting the research, a method of analysis was used which included current studies, reports relating to the issue of communication between the oncologist and the patient. In addition, a formal and dogmatic method was used to identify legal issues.

KEY WORDS: SPIKES protocol, oncology patient, the right to information.

STRESZCZENIE

Celem badawczym jaki postawili sobie autorzy jest omówienie aspektów etycznych odnoszących się do relacji lekarz onkolog - pacjent w kontekście leczenia chorób nowotworowych. Autorzy rozważają problem aspektów etycznych, takich jak autonomia pacjenta, czyli jego prawo do samostanowienia i decydowania o swoim leczeniu, oraz zaufanie, które jest fundamentem relacji między lekarzem a pacjentem. Przywoływane są również kwestie związane z niezależnością lekarza i jego lojalnością wobec pacjenta. Autorzy pomocniczo odwołują się do zasad wynikających z protokołu SPIKES, który ma pomagać w przewyżnianiu podstawowych trudności komunikacyjnych. Przekazywanie niepomysłnych informacji powinno bowiem stanowić podstawową umiejętność lekarza onkologa i opierać się na zasadach deontologicznych, wartościach moralnych, właściwym procesie komunikacji, które są nieodzowne w kontekście efektywnego leczenia chorób nowotworowych, oczywiście z zachowaniem obowiązujących przepisów. W wyniku przeprowadzonych badań zauważono, że obszar terapii chorób nowotworowych jest szczególnie trudnym obszarem styku obowiązujących przepisów prawa, norm deontologicznych i procesu leczenia. Kluczowe jest zatem odnalezienie tzw. trzeciej dro-

gi, która pozwoli – przy jednoczesnym poszanowaniu obowiązującego prawa – zapewnić pacjentowi poczucie bycia traktowanym z godnością, z zachowaniem jak najwyższych standardów etycznych.

STRESZCZENIE

Artykuł jest punktem wyjścia do prowadzenia dalszych prac badawczych wokół aspektów praw pacjenta, szczególnie w kontekście prawa do informacji, w kontekście szczególnej kategorii osób podlegających terapii onkologicznej. Problematyka ta jest niezmiernie złożona, wieloaspektowa, interdyscyplinarna, a ze względu na swoją aktualność, zasługuje na pogłębione opracowanie.

W prowadzeniu badań posłużono się metodą analizy obejmującej aktualne opracowania, raporty odnoszące się do kwestii komunikacji pomiędzy onkologiem – pacjentem. Ponadto, celem wskazania na zagadnienia prawne odwołano się metody formalno – dogmatycznej.

SŁOWA KLUCZOWE: protokół SPIKES, pacjent onkologiczny, prawo do informacji.

WSTĘP

Najnowsze dane epidemiologiczne wskazują na stały wzrost zachorowań na różnego rodzaju nowotwory w ostatnich latach, osiągając w 2020 roku wartość 171,2 tys. nowych zachorowań i 100,3 tys. zgonów z tego powodu (Didkowska et al., 2021). Specyfiką choroby nowotworowej jest jej dynamiczny przebieg, który wymaga od chorego umiejętności radzenia sobie w tej stale transformującej sytuacji. O tym, jak (i czy) chorzy radzą sobie z przeżyciami związanymi z chorobą decydują między innymi przekazywane komunikaty (informacje), jakie posiadają na temat choroby, leczenia i oddziaływania innych osób wobec choroby danej osoby. Brak wiarygodnych informacji o chorobie lub informacje fałszywe, oparte na stereotypach budują nieprzystosowane postawy emocjonalne wobec choroby i całego procesu leczenia (Żukowska, 2011).

Niewątpliwie dodatkowe trudności generuje długotrwałość zmagania się z chorobą nowotworową, co w konsekwencji determinuje zmiany w dotychczasowym sposobie życia i jego jakości. Terapia przeciwnowotworowa, poza oczekiwanymi korzyściami w postaci wyleczenia lub przedłużenia życia, prowadzi bowiem do wystąpienia szeregu niepożądanych objawów (Osoba, 2000). Skutki uboczne z zastosowanej terapii prowadzą do umiarkowanego lub silnego uczucia dyskomfortu, negatywnego obrazu własnej osoby i upośledzenia relacji międzyludzkich. Takie obciążenie psychiczne wynika z faktu zagrożenia życia, pojawienia się następujących czynników: dolegliwości bólowych, leczenia, uzależnienia od leków, od pomocy innego człowieka, konieczności powtarzających się hospitalizacji, utraty kontroli nad własnym życiem, oraz niepewności dotyczącej najbliższej przyszłości. Pacjent dotknięty chorobą nowotworową czuje bezsilność, nie może wpłynąć na przebieg choroby. Ten brak osobistego wpływu na przezwyciężenie choroby może pogłębiać bierną postawę wobec całego procesu leczenia (De Boer et al., 1995).

We wspomnianych warunkach, codzienna praca lekarza onkologa wiąże się z koniecznością prowadzenia rozmów z pacjentem i jego rodziną w kwestii postawionej diagnozy, przebiegu leczenia i niekorzystnego rokowania związanego z chorobą nowotworową. Relacja między onkologiem a pacjentem powinna opierać się na zasadach deontologicznych, wartościach moralnych, właściwym procesie komunikacji, które są nieodzowne w kontekście efektywnego leczenia chorób nowotworowych. Aspekty etyczne, takie jak autonomia pacjenta, czyli jego prawo do samostanowienia i decydowania o swoim leczeniu, oraz zaufanie są fundamentem relacji między lekarzem a pacjentem. Przywoływane są również kwestie związane z niezależnością lekarza i jego lojalnością wobec pacjenta (Wyszkowska et al., 2021).

Obszar terapii chorób nowotworowych jeszcze szczególnie trudnym obszarem styku obowią-

zujących przepisów prawa, norm deontologicznych i faktycznego procesu leczenia. Ten ostatni jest szczególnie wymagający, długotrwały, uciążliwy, generujący wiele zmian w otoczeniu pacjenta. Przy tym jest to sfera, która dotyka szczególnie wrażliwych praw, które zasługują na szczególną ochronę. Zasady te muszą być uzupełnione nie tylko o odpowiednie ramy prawne, które chronią prawa i wolności pacjenta oraz regulują działanie lekarza, ale także normy deontologiczne. Stąd też niewątpliwie jest to obszar badawczy, który powinien być rozwijany z korzyścią tak dla pacjentów onkologicznych, jak i lekarzy (Kowalska et al., 2010).

PROTOKÓŁ SPIKES JAKO NARZĘDZIE STOSOWANE W KOMUNIKACJI POMIĘDZY LEKARZEM ONKOLOGIEM I PACJENTEM ONKOLOGICZNYM

Pomocnym i bardzo praktycznym instrumentem, który może stanowić swoisty fundament w komunikacji pomiędzy lekarzem onkologiem i pacjentem onkologicznym jest protokół przekazywania niepomyślnych informacji SPIKES autorstwa Baile et al. (Baile et al., 2000) (tab. 1, 2). Jest to proces etapowany, co niewątpliwie odzwierciedla charakter stopniowego przekazywania pacjentowi niekorzystnych informacji.

Tabela 1. Protokół SPIKES — etapy przekazywania niepomyślnych informacji (Jarosz, 2013).

| | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| S | <i>Setting</i> | Stosowne otoczenie |
| P | <i>Perception</i> | Poznanie stanu wiedzy chorego |
| I | <i>Invitation</i> | Zaproszenie do rozmowy |
| K | <i>Knowledge</i> | Przekazanie informacji |
| E | <i>Emotions and Empathy</i> | Emocje i empatia |
| S | <i>Strategy and Summary</i> | Plan działania i podsumowanie |

Tabela 2. Protokół SPIKES — pomocnicze zwroty (przykłady z literatury przedmiotu) (Jarosz 2013).

| | | |
|---|-----------------------------|---|
| S | <i>Setting</i> | Proszę usiąść. Czy chciałby Pan/i, aby ktoś towarzyszył panu/i podczas tej rozmowy? |
| P | <i>Perception</i> | Co sądzi Pan/i o swoim stanie zdrowia? |
| I | <i>Invitation</i> | Czy potrzebuje Pan/i bardziej szczegółowych informacji? Czy chciałby Pan/i, abym przedstawił Panu/i szczegółowe wyniki badań? |
| K | <i>Knowledge</i> | Niestety, wyniki Pana/i badań nie są najlepsze. Czy wyraziłem się w sposób zrozumiały? Czy chce Pan/i, abym powtórzył jakieś kwestie? |
| E | <i>Emotions and Empathy</i> | Co najbardziej Pana/i martwi? Żałuję, że nie mam dla Pana/i lepszych informacji. |
| S | <i>Strategy and Summary</i> | Umówiłem Pana/i z radioterapeutą, który szczegółowo przedstawi plan leczenia napromieniowaniem. |

DETERMINANTA S - SETTING A PRAWO DO INTYMNOŚCI I PRYWATNOŚCI
PACJENTA W ŚWIETLE KEL

Etap Setting jest pierwszym krokiem w procesie przekazywania niepomysłnych informacji. Autorzy protokołu SPIKE proponują, aby zorganizować pacjentowi stosowne miejsce i wyodrębnić czas spotkania z pacjentem. Wskazuje się kilka podstawowych wskazówek, które mają służyć osiągnięciu postawionego celu, zwłaszcza:

- lekarz powinien przeznaczyć czas wyłącznie dla chorego;
- wybierając termin przeprowadzenia rozmowy, należy zadbać o to, by chory nie odczuwał żadnych silnych dolegliwości;
- dobrze jest zapytać pacjenta, czy chce, aby w rozmowie uczestniczyła bliska mu osoba;
- należy zadbać, aby wybrana przestrzeń dawała poczucie intymności (osobne pomieszczenie lub wydzielenie miejsca na sali za pomocą parawanu), żeby nikt nie wchodził w czasie planowanej rozmowy;
- lekarz powinien zadbać o przekaz niewerbalny, okazując pewność siebie, spokój i opanowanie;
- rozmowa powinna przebiegać na siedząco, bez barier fizycznych (np. biurko, stolik).

Protokół niewątpliwie w swoich zaleceniach koresponduje z gwarancjami zawartymi w Kodeksie Etyki Lekarskiej (KEL), który stanowi, że lekarz powinien życzliwie i kulturalnie traktować pacjentów, szanując ich godność osobistą, prawo do intymności i prywatności (art. 12 ust. 1 KEL). Wypada wspomnieć też treść art. 16 ust. 1 zd. 2 KEL, który wskazuje, że informowanie rodziny lub innych osób powinno być uzgodnione z chorym (z zastrzeżeniem, że pacjent nie jest nieprzytomny lub niepełnoletni, bowiem w takich przypadkach obowiązują inne reguły) (Kodeks etyki lekarskiej, 2023).

DETERMINANTY: P – PERCEPTION, I – INVITATION, K – KNOWLEDGE,
E - EMOTIONS AND EMPATHY A PODSTAWOWE ZASADY PRZEKAZYWANIA
NIEKORZYSTNYCH INFORMACJI ZAWARTE W KEL

W etapie protokołu SPIKE oznaczonym jako P – Perception, przed przekazaniem kluczowej informacji należy dowiedzieć się co chory wie o sytuacji zdrowotnej, w której się znajduje, pozwalając mu na swobodną wypowiedź. Można dzięki temu uzyskać informacje, które pomogą ocenić, jaką wagę będzie mieć dla chorego przekazywana niekorzystna wiadomość (skale dysproporcji między rzeczywistością medyczną a wiedzą pacjenta). Pomocne mogą okazać się pytania otwarte, np. Co myśli Pan/i o stanie swojego zdrowia? Co wie Pan/i o swojej chorobie? Jak Pan/i myśli, dlaczego zleciliśmy tyle badań? (Jarosz, 2013; Sobczak, 2014).

W kolejnym etapie I – Invitation należy ocenić, ile chory chce wiedzieć na temat swojego stanu zdrowia. Powinny pojawić się m. in. takie pytania jak: Czy chce Pan/i, abym szczegółowo wytłumaczył wyniki badań? Czy chce Pan/i porozmawiać o swojej chorobie, czy woli Pan/i, abym porozmawiał z Pana żoną/Pani mężem? Jeśli na tym etapie zajdzie interakcja z chorym, oznacza to chęć i gotowość kontynuowania tematu. Może się jednak zdarzyć, że pacjent onkologiczny przemilczy poruszony temat lub poprosi o przekazanie tych informacji osobie bliskiej. Takie zachowanie należy zinterpretować jako znak, że nie chce (lub nie jest gotowy) przyjąć dalszych informacji. W takiej sytuacji należy zakończyć rozmowę, ustalając dalsze postępowanie (zapropionować następne spotkanie lub ustalić, której osobie można przekazać stosowne informacje) (Jarosz, 2013; Sobczak, 2014).

Po przeprowadzeniu uprzedniego rozpoznania kolejnym etapem jest tzw. strzał ostrzegawczy

w etapie K – Knowledge. Pomocniczo można posłużyć się zwrotami: Niestety, nie mam dla Pana/i dobrych informacji. Wyniki badań nie są najlepsze. Sytuacja wygląda poważniej niż się spodziewaliśmy. Jest to kluczowy moment całej rozmowy. Dopiero gdy pacjent onkologiczny wyrazi zainteresowanie w stronę informacji przekazywanych przez lekarza np. pytając o szczegóły lub prosząc o rozwinięcie tematu, można pogłębić przekazywane informacje sposobem zwiezły i zrozumiały dla pacjenta (krótkie komunikaty z każdorazowym upewnieniem się, że zostały one prawidłowo zinterpretowane przez pacjenta). Gdyby nie było pozytywnej interakcji ze strony pacjenta onkologicznego, należy odstąpić od pogłębiania przekazu, bowiem możliwe jest zaistnienie ryzyka wzmocnienia mechanizmów obronnych oraz zmiany postawy wobec lekarza na negatywną. W takiej sytuacji można zaproponować spotkanie w innym terminie, dając choremu czas na oswojenie się z zaistniałą sytuacją (Jarosz, 2013; Sobczak, 2014).

W prowadzonym dialogu nie można zabraknąć sprzężenia emocjonalnego pomiędzy pacjentem onkologicznym, a onkologiem (determinanta E - Emotions and Empathy). Należy więc zidentyfikować emocje chorego i spróbować odkodować ich przyczyny. Pomocnicze mogą być pytania: Widzę, że jest Pan/i zmartwiony/a. Co najbardziej Pana/ią martwi? Należy reagować z empatią na emocje pacjenta. Można wyrazić głośno swoje odczucia, np. Chciałbym mieć dla Pana/i lepsze informacje. Załuję, że nie mam dla Pana/i lepszych informacji. Ważne, aby słowa były szczere, a postawa autentyczna i naturalna (Jarosz, 2013; Sobczak, 2014).

Zwłaszcza wspomniane cztery determinanty znajdują odzwierciedlenie w przepisach KEL. Artykuł 17 stanowi, że w razie niepomyślniej dla chorego prognozy, lekarz powinien poinformować o niej chorego z taktem i ostrożnością. Wiadomość o rozpoznaniu i złym rokowaniu może nie zostać choremu przekazana tylko w przypadku, jeśli lekarz jest głęboko przekonany, iż jej ujawnienie spowoduje bardzo poważne cierpienie chorego lub inne niekorzystne dla zdrowia następstwa; jednak na wyraźne żądanie pacjenta lekarz powinien udzielić pełnej informacji. Generalnie ustanawia się także zasadę, że lekarz może nie informować pacjenta o stanie jego zdrowia bądź o leczeniu, jeśli pacjent wyraża takie życzenie (art. 16 ust. 1 KEL). Reguła ta doznaje ograniczenia, gdy pacjent jest nieprzytomny lub niepełnoletni (art. 16 ust. 2-3 KEL). Obowiązkiem lekarza jest respektowanie prawa pacjenta do świadomego udziału w podejmowaniu decyzji dotyczących jego zdrowia, a przekazywane pacjentowi onkologicznemu informacje powinny być sformułowane w sposób dla niego zrozumiały (art. 13 ust. 1-2 KEL) (Kodeks etyki lekarskiej 2023).

DETERMINANTA S - STRATEGY AND SUMMARY REGULY INFORMOWANIA O MOŻLIWOŚCI LECZENIA ZAWARTE W KEL

Na koniec procesu komunikacji z pacjentem należy poczynić podsumowanie oraz ustalić dalszy plan postępowania (S - Strategy and Summary), upewniając się, że informacje przekazane zostały właściwie, że chory je właściwie zrozumiał i zapamiętał. Niezmiernie ważne dla pacjenta jest przedstawienie planu działania z podkreśleniem, że taki plan istnieje. Pozwala to choremu na zachowanie nadziei, czyli oczekiwania czegoś dobrego w przyszłości. Istotne jest więc aktywne włączenie pacjenta w proces decyzyjny dotyczący planowania dalszego postępowania. Daje to choremu poczucie możliwości zachowania wpływu na swoje życie, zmniejsza niepewność i niepokój (Jarosz, 2013; Sobczak, 2014).

Tego typu podejście znajduje odzwierciedlenie w przepisach KEL, które stanowią, że relacje między pacjentem, a lekarzem powinny opierać się na ich wzajemnym zaufaniu; dlatego pacjent powinien mieć prawo do wyboru lekarza (art. 12 KEL). Obowiązkiem lekarza jest respektowanie prawa pacjenta do świadomego udziału w podejmowaniu decyzji dotyczących jego zdrowia. Informacja

udzielona pacjentowi powinna być sformułowana w sposób dla niego zrozumiały. Powinien również poinformować pacjenta o stopniu ewentualnego ryzyka zabiegów diagnostycznych i leczniczych i spodziewanych korzyściach związanych z wykonywaniem tych zabiegów, a także o możliwościach zastosowania innego postępowania medycznego (art. 13 KEL). Lekarz leczący nie może sprzeciwiać się także, by chory zasięgał opinii o stanie swego zdrowia i postępowaniu lekarskim u innego lekarza, a wręcz na prośbę pacjenta powinien ułatwić mu taką konsultację (art. 18 KEL). Na życzenie pacjenta powinien ułatwić mu taką konsultację. Lekarz podejmujący się opieki nad chorym powinien starać się zapewnić mu ciągłość leczenia, a w razie potrzeby także pomoc innych lekarzy (art. 20 KEL), zatem planowanie (czy strategia działania) są niezbędne w procesie prawidłowego leczenia zwłaszcza pacjentów onkologicznych, kiedy to aspekt czasu jest kluczowy w jego przebiegu (Kodeks etyki lekarskiej 2023).

DYSKUSJA

Jak wynika z przedstawionych podstawowych reguł, protokołów SPIKES jest praktycznym, łatwym narzędziem, które może uprościć skuteczną komunikację z chorym w sytuacji przekazania niepomysłnych informacji i uporządkować etapy procesu komunikacji (Baile et al., 2000; Harrison and Walling, 2010; Otani et al., 2011; Hagerty et al., 2005; Thistlethwaite, 2009). Jednocześnie wymaga dużej wrażliwości i zwrócenia uwagi na reakcje chorego, przez co zmniejsza ryzyko zbytniego forsowania informacji (przekazania treści osobie niegotowej do ich przyjęcia lub ujawnienia za dużej ilości informacji) i potencjalnych negatywnych skutków takiego działania (tab. 3).

Tabela 3. Najczęstsze błędy lekarza podczas przekazywania niepomysłnych informacji na tle protokołu SPIKES wskazywane w literaturze przedmiotu (Jarosz, 2013).

| | | |
|---|-----------------------------|---|
| S | <i>Setting</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Pozycja stojąca nad łóżkiem pacjenta • „Chowanie się” za dokumentacją medyczną • Pośpiech |
| P | <i>Perception</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Niesłuchanie chorego • Stosowanie pytań zamkniętych |
| I | <i>Invitation</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Brak uważności • Forsowanie wiedzy |
| K | <i>Knowledge</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Żargon medyczny • Koncentracja na wynikach badań • Forsowanie informacji (pomimo sygnałów, że chory nie chce wiedzieć więcej) |
| E | <i>Emotions and Empathy</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Brak odniesienia do emocji pacjenta, niezauważanie ich |
| S | <i>Strategy and Summary</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Nihilizm terapeutyczny • Pozbawienie nadziei |

W literaturze przedmiotu podnosi się, że ponieważ pacjenci nie są w stanie ocenić w pełni kompetencji lekarza, to w ocenie komunikacji z lekarzem uwzględnia się m. in. zadowolenie z wyników leczenia, umiejętność słuchania, odczuwanie troski o zdrowie (Williams et al., 1998). Współpraca z pacjentem prowadzona w sposób empatyczny, a następnie jego pozytywna ocena w tym zakresie, może istotnie zwiększyć motywację pacjenta do akceptacji zaproponowanych metod leczenia i podjęcia decyzji ich stosowania (Zembala, 2015). W artykule Wyszowskiej et al. przedstawiono konieczność realizacji zasad komunikacji z pacjentem onkologicznym w kontekście trzech modeli

relacyjnych pacjent – lekarz (model paternalistyczny, partnerski oraz systemowo-partnerski z zarysowaniem tendencji ku zwiększania autonomii pacjenta, którego oczekiwania komunikacyjne się zmieniają). W przeprowadzonych badaniach na grupie pacjentów onkologicznych w woj. Pomorskim dostrzeżono, że nie można mówić o osiągnięciu stanu docelowego w tym zakresie. Największa grupa chorych (63,9%) wskazała, że rozumie większość informacji przekazywanych przez lekarza, z wyjątkiem niektórych sformułowań. Jedynie ok. ¼ respondentów wskazała, że rozumie wszystkie informacje przekazywane przez lekarza i są one przystępne i jasne. Prawie 20% ankietowanych stwierdziło, że trwające wizyty lekarskie były zbyt krótkie, a w konsekwencji mogło to prowadzić do zdenerwowania, napięcia obu stron, pośpiechu, nieuprzejmości. Zmiany warunków pracy lekarzy stanowią więc wyzwanie cywilizacyjne i prowadzą do konieczności stałego dostosowywania się i szkolenia w ramach pozyskiwanych kompetencji – także interpersonalnych (Wyszkowska et al., 2021).

Trudności (a nawet wręcz deficyty) w kształtowaniu właściwych postaw interpersonalnych u lekarzy zauważa Rębiałkowska – Stankiewicz. Pracownicy służby zdrowia rzadko otrzymują odpowiednie przygotowanie w dziedzinie komunikacji interpersonalnej, niezbędne do tworzenia wzajemnych, satysfakcjonujących i trwałych relacji. Słusznie zauważa, że istotne jest stworzenie maksymalnie ogólnego, całościowego systemu komunikacji z uwzględnieniem sprzężenia zwrotnego zachodzącego pomiędzy lekarzem i pacjentem (uwzględniając zmienność zachowań tego ostatniego). Istotne jest więc zwrócenie uwagi na stronę emocjonalną wypowiedzi i towarzyszący jej kontekst, zapewnienie obiektywizmu przekazywanej informacji zrównoważonej z podejściem empatycznym. (Rębiałkowska-Stankiewicz, 2015). E. Gacek wręcz proponuje uwzględnienie zmian cywilizacyjnych w procesach rekrutacyjnych personelu medycznego poprzez opracowanie i wdrożenie kryteriów doboru personelu uwzględniających predyspozycje osobowościowe oraz kompetencje komunikacyjne kandydatów do leczenia na oddziałach onkologicznych (Gacek, 2021). Wypada zgodzić się z poglądem, że nie wyklucza to (a wręcz powinno być postrzegane subsydiarnie) procesu nauczania i pozyskiwania wiedzy w zakresie kompetencji komunikacyjnych (Deręgowska, 2015).

PODSUMOWANIE

Niewątpliwie więc codzienna praca lekarza onkologa wiąże się z koniecznością prowadzenia rozmów z pacjentem i jego rodziną w kwestii postawionej diagnozy, przebiegu leczenia i niekorzystnego rokowania związanego z chorobą nowotworową. Aby zmniejszyć poziom niepewności lekarza, wzmocnić jego kompetencje miękkie, a także uniknąć efektów niepożądanych w sferze psychiki pacjenta konieczna jest znajomość podstawowych zasad relacji interpersonalnych i technik komunikacji, które mogą wynikać wprost z posiadanych predyspozycji, ale też pozyskanych i ukształtowanych w procesie nauczania kompetencji.

Komunikacja z pacjentem jest procesem skomplikowanym, nie tylko ze względu na wielość dolegliwości, które mogą się pojawić w procesie leczenia chorób onkologicznych, ale również ze względu na długotrwałość tego procesu i stopień złożoności ludzkich osobowości, a co za tym idzie reakcji na tak trudne życiowo okoliczności.

Niezaprzeczalnie posiadanie umiejętności z dziedziny komunikacji powinno stanowić najważniejsze miejsce wśród spektrum podstawowych kompetencji lekarza onkologa (Jarosz, 2013). Tezę tę potwierdza również brzmienie przepisów KEL, które w swoim wydźwięku praktycznym odnoszą się do reguł protokołu SPIKE. Dostosowanie się kolejno do poszczególnych determinant protokołu pozwala jednocześnie pozostawać w zgodzie z obowiązującymi lekarza normami deontologicznymi.

LITERATURA

- Baile, W.F., Buckman, R., Lenzi, R., Glober, G., Beale, E.A., Kudelka, A.P. (2000) 'SPIKES - A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer', *Oncologist*, 5, pp. 302–311.
- De Boer, M.P., Pruyn, J.F.A., Van den Borne, H.W. et al. (1995) 'Rehabilitation outcomes of long-term survivors treated for head and neck cancer', *Head Neck*, 17, pp. 503-515.
- Deręgowska, J. (2015) 'Profesjonalna komunikacja w opiece zdrowotnej jako element wsparcia pracowników zawodów medycznych i pacjentów – oczekiwania i potrzeby', *Studia Edukacyjne*, 2015, 35, pp. 349-366.
- Didkowska, J., Wojciechowska, U., Olasek, P., Caetano dos Santos, F., Michałek, I. (2021) 'Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 r.'
- Gacek, E. (2021) 'Wybrane aspekty komunikacji z pacjentem onkologicznym', *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 27, 2, pp. 157-160.
- Hagerty, R.G., Butow, P.N., Ellis, P.M., Dimitry, S., Tattersall, M.H. (2005) 'Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature', *Ann. Oncol.*, 16, pp. 1005–1053.
- Harrison, M.E., Walling, A. (2010) 'What do we know about giving bad news? A review', *Clin. Pediatr. (Phila.)*, 49, pp. 619–626.
- Jarosz, M. (2013) 'Przekazywanie niepomyślnych informacji w praktyce klinicznej', *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 9(6), pp. 225–229.
- Kodeks etyki lekarskiej, (2023) on-line: <https://nil.org.pl/dokumenty/kodeks-etyki-lekarskiej> (dostęp: 23.06.2023).
- Kowalska, A.J., Jarosz, M.J., Sak, J., Pawlikowski, J., Patryn, R., Pacian, A., Wołoszczak–Szubzda, A. (2010) 'Etyczne aspekty komunikacji lekarz – pacjent', *Medycyna ogólna*, 16, pp. 427-435.
- Osoba, D. (2000) 'Health-related quality of life assessment in clinical trials of supportive care in Oncology', *Support Care Cancer*, 8, pp. 84-88.
- Otani, H., Morita, T., Esaki, T. et al. (2011) 'Burden on oncologists when communicating the discontinuation of anticancer treatment', *Jpn. J. Clin.Oncol*, 41, pp. 999–1006.
- Rębiałkowska–Stankiewicz, M. (2015) 'Komunikacja lekarza z pacjentem w chorobie nowotworowej', *Psychiatria*, 2015; 12, 4, pp. 238–244.
- Sobczak, K. (2014) 'Przekazywanie informacji o niekorzystnej diagnozie i rokowaniu', *Forum Medycyny Rodzinnej*, 8, 6, pp. 320-328.
- Thistlethwaite, J. (2009) 'Breaking Bad News — Skills and Evidence', *InnovAiT*, 2, pp. 605–612.
- Williams, S., Weinmen, J., Dale, J. (1998) 'Doctor Patient Communication and Patient Satisfaction',

Family Practice, 15(5), pp. 480–492.

Wyszkowska, Z., Białczyk, K., Michalski, T., ‘Komunikacja pomiędzy lekarzem i pacjentem u chorych na nowotwory’, *Nierówności Społeczne a Wzrost Gospodarczy*, nr 65 (1/2021), pp. 156-168.

Zembala, A. (2015) ‘Modele komunikacyjne w relacjach lekarz – pacjent’, *Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów UJ. Nauki Ścisłe*, 11(2), pp. 35–50.

Żukowska, Ż.E. (2011) ‘Strategie radzenia sobie a znajdowanie korzyści w chorobie nowotworowej’, *Psychologia Jakości Życia*, 10, 1(39-56), pp. 39-56.

§ Praca wpłynęła do redakcji: 02.08.2023r.
Zrecenzowano: 30.08.2023r.
Przyjęto do druku: 13.09.2023r.

Paulina Drożdziel¹ , Aleksandra Sobieszczkańska-Drożdziel² ¹Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II w Lublinie, Szkoła Doktorska, 20-950 Lublin, Al. Raławickie 14²Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Lekarski, II Katedra Pediatrii, Klinika Nefrologii Dziecięcej, 20-093 Lublin, ul. prof. Antoniego Gębali 6

e-mail: paulina.drozdziel98@gmail.com

AKTUALNE POGLĄDY NA TEMAT PROBLEMATYKI UZALEŻNIEŃ W WIEKU PODESZŁYM

CURRENT VIEWS ON THE PROBLEM OF ADDICTION IN THE ELDERLY

ABSTRACT

The problem of an aging population creates new public health challenges. Research clearly indicates an increasing problem of addiction among the elderly. This is partly due to reaching the retirement age by the post-war baby boom generation, “the flower children”, who often experimented with stimulants in their youth. The leading problems include alcohol and drug abuse. The most common prescription drugs causing addiction are opioid analgesics and benzodiazepines for anxiety disorders and insomnia. Recently addiction to nicotine, food, and illicit drugs increased in seniors. Interestingly virtually everything that gives pleasure and an adrenaline rush, such as gambling, shopping, pornography, computer games or risky behavior, may cause addiction. By activating dopaminergic pathways in the brain, it stimulates the reward system and, consequently, causes positive experiences, reduces anxiety, emotional tension, and uncertainty, and improves self-esteem.

Specifically in the elderly addictions are difficult to diagnose due to comorbidities, neurocognitive disorders, and deterioration of functioning. Seniors are more susceptible to the effects of psychoactive substances, which are more toxic due to their reduced liver and kidney clearance.

The thematic scope of the article includes the presentation of the most common addictive substances and behaviors, risk factors, mechanisms leading to the development of addiction, and its specificity and therapeutic possibilities in the elderly. The aim of the study is to take a broad look at the addiction problem among seniors, paying attention to symptoms that may indicate addiction. For this purpose, based on a review of current literature, the needs in the field of education, prevention, and therapy of addictions in the elderly were analyzed. The results indicate the necessity for a holistic approach to the problem and the need for systemic solutions

KEY WORDS: addiction, risk factors, prevention, the elderly.

STRESZCZENIE

Problem starzenia się społeczeństwa stwarza nowe wyzwania w zakresie zdrowia publicznego. Badania jednoznacznie wskazują na wzrost częstości uzależnień wśród osób w podeszłym wieku. Po części wynika to z osiągnięcia wieku emerytalnego przez pokolenie powojennego wyżu demograficznego „dzieci kwiatów”, które w młodości często eksperymentowało z różnymi używkami. Do wiodących problemów w tej grupie osób należy nadużywanie alkoholu i leków. Wśród leków dostępnych na receptę najczęstszą przyczynę uzależnień stanowią opioidowe leki przeciwbólowe oraz benzodiazepiny stosowane w leczeniu stanów lękowych i bezsenności. Ponadto wielu seniorów jest uzależnionych od nikotyny i jedzenia oraz zażywa narkotyki. Obecnie wiadomo, że uzależnić można się nie tylko od substancji chemicznych, ale praktycznie od wszystkiego, co daje uczucie przyjemności i „zastrzyk” adrenaliny, jak chociażby hazard, zakupy, pornografia, gry komputerowe czy ryzykowne zachowania. To z kolei, aktywując szlaki dopaminergiczne w mózgu, pobudza układ nagrody i w konsekwencji wywołuje pozytywne doznania, redukuje poziom lęku, napięcia emocjonalnego i niepewności, a także

poprawia samoocenę. Wbrew powszechnej opinii problem ten dotyczy nie tylko młodych osób, ale także seniorów.

Specyfiką uzależnień wieku podeszłego jest fakt, że są one trudne do rozpoznania ze względu na choroby współistniejące, zaburzenia neurokognitywne i ogólne pogorszenie funkcjonowania. Seniorzy są bardziej podatni na działanie substancji psychoaktywnych, które wykazują w tym wieku większą toksyczność, ze względu na ich zmniejszony klirens wątrobowy i nerkowy.

STRESZCZENIE

Zakres tematyczny artykułu obejmuje przedstawienie najczęstszych substancji i zachowań uzależniających, czynników ryzyka, mechanizmów prowadzących do rozwoju uzależnienia oraz jego specyfiki i możliwości terapeutycznych w wieku podeszłym. Celem pracy jest szerokie spojrzenie na problem uzależnień wśród seniorów ze zwróceniem uwagi na objawy mogące świadczyć o uzależnieniu. Na podstawie przeglądu najnowszej literatury, przeanalizowano potrzeby w zakresie edukacji, profilaktyki i terapii uzależnień seniorów. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę holistycznego podejścia do problemu i wypracowania systemowych rozwiązań przyczyn rozwoju uzależnień, ich następstw, profilaktyki i leczenia w tej grupie pacjentów.

SŁOWA KLUCZOWE: uzależnienie, czynniki ryzyka, profilaktyka, wiek podeszły.

WPROWADZENIE

Powszechnie uważa się, że na uzależnienie najbardziej narażeni są ludzie młodzi, co wynika z ich niedojrzałości emocjonalnej, mniejszej wiedzy i odporności psychicznej oraz braku doświadczenia. Niewiele zaś w aspekcie uzależnień mówi się o osobach starszych, pomimo gwałtownie postępującego w ostatnich dekadach procesu globalnego starzenia się społeczeństwa. Prognozy ONZ przewidują, że do 2030 r. odsetek ludności Europy powyżej 65. r.ż. wyniesie prawie 24%. Dostępne w literaturze, nieliczne wyniki przeprowadzonych badań, jednoznacznie wskazują na zwiększone niebezpieczeństwo rozwoju uzależnień w wieku podeszłym. Szacuje się, że ok 4% populacji w wieku 65 lat i więcej nadużywa substancji psychoaktywnych i odsetek ten ma tendencję wzrostową. Pokolenie wyżu demograficznego, urodzone w latach 1946–1964, w młodszym wieku było w znacznym stopniu narażone na alkohol i narkotyki, co może częściowo tłumaczyć większą ilość uzależnień wśród tych osób w wieku późniejszym (Jaqua et al., 2022; Salim et al., 2020).

UZALEŻNIENIE – DEFINICJA I ROZPOZNAWANIE

Według WHO uzależnienie to stan psychiczny i fizyczny wynikający z interakcji między organizmem a środkiem uzależniającym. Ciągłe lub okresowe zażywania tego środka prowadzi do silnej zależności organizmu od jego działania oraz zmian behawioralnych. Środek uzależniający zażywany jest celowo, aby doznać jego wpływu na umysł i ciało lub uniknąć objawów wynikających z jego braku. Dochodzi do wzrostu znaczenia substancji uzależniającej i przedkładanie jej użycia nad inne aktywności. Co się z tym wiąże, istotną rolę w uzależnieniu odgrywa upośledzenie kontroli osoby uzależnionej nad swoim myśleniem i zachowaniem, które ukierunkowane jest na zdobycie środka uzależniającego (Zou et al., 2017). Co istotne, używanie substancji jest kontynuowane pomimo negatywnych konsekwencji zdrowotnych i społecznych z tym związanych. U osób uzależnionych niejednokrotnie dochodzi do występowania objawów abstynencyjnych oraz rozwoju tolerancji nadużywanej substancji i w efekcie przyjmowanie jej w coraz większej dawce, co nasila toksyczność (Gaebel et al., 2017).

Kryteria diagnostyczne uzależnienia od substancji zostały określone w klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-V) oraz w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) opracowanej przez WHO. Są one szeroko stosowane w diagnostyce uzależnień i ocenie wyników ich leczenia (Zou et al., 2017). Oprócz uzależnienia od substancji psychoaktywnych zdefiniowano tzw. uzależnienie behawioralne, w któ-

-rym czynnikiem uzależniającym są czynności takie jak np. hazard, jedzenie, Internet, pornografia, zakupy czy korzystanie z telefonu komórkowego (Zou et al., 2017).

Na potrzeby badań przesiewowych opracowano kilka prostych testów służących do oszacowania ryzyka uzależnienia. Najpopularniejszym z nich jest test CAGE (Tabela 1) do oceny zaburzeń związanych ze spożywaniem alkoholu, test CAGE zaadaptowany do uwzględnienia nadużywania leków (CAGE-AID) oraz test DUST, który może być wykorzystany dla wszystkich substancji uzależniających (Jaqua et al., 2022; Joshi et al., 2021).

TABELA 1. Test przesiewowy CAGE (Jaqua et al., 2022).

| CAGE |
|--|
| 1. Czy zdarzały się Pani/Panu takie okresy, kiedy próbował/a Pan/Pani ograniczyć picie (C –Cut down)? |
| 2. Czy zdarzało się Pani/Panu, że osoby z otoczenia denerwowały Panią/Pana uwagami na temat Pani/Pana picia (A –Annoyed)? |
| 3. Czy zdarzało się Pani/Panu odczuwać wstyd lub mieć poczucie winy z powodu swojego picia? (G – Guilty)? |
| 4. Czy zdarzało się Pani/Panu, że rano po obudzeniu pierwszą rzeczą jaką Pan/Pani zrobił/a było wypicie alkoholu (E - Eye-opener)? |

Udzielenie co najmniej dwóch pozytywnych odpowiedzi na powyższe pytania jest znaczące klinicznie i świadczy o dużym prawdopodobieństwie uzależnienia od alkoholu.

NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY UZALEŻNIEŃ W WIEKU PODESZŁYM

Zwiększone ryzyko uzależnienia osób starszych często związane jest z pogorszeniem stanu zdrowia. Dla wielu osób sam proces starzenia, zmiana wyglądu i obniżenie sprawności zarówno fizycznej jak i intelektualnej są trudne do zaakceptowania. Dodatkowo często pojawia się poczucie osamotnienia, zagubienia i pustki egzystencjonalnej związane z utratą najbliższych czy zakończeniem aktywności zawodowej. Co więcej, wiele osób zmaga się z problemami materialnymi, a powszechne w tym wieku choroby przewlekłe i uporczywe dolegliwości bólowe mogą skłaniać do nadużywania leków czy sięgania po używki. Specyfiką tego okresu życia jest zjawisko wielochorobowości i nadużywania leków, których zmieniony metabolizm zwiększa nie tylko ryzyko rozwoju uzależnienia, ale także toksyczność i możliwość wystąpienia groźnych objawów ubocznych. W konsekwencji ostatnio odnotowuje się sukcesywny wzrost liczby osób starszych, u których rozpoznaje się uzależnienie (Jaqua et al., 2022).

Warto podkreślić, że również konsekwencje przymusowej izolacji oraz poczucia zagrożenia, które zostały wywołane przez pandemię COVID-19 istotnie przyczyniły się do nasilenia problemu uzależnień wśród seniorów (Wang et al., 2021). Badania wykazały, że czynnikami gorszego rokowania były płeć żeńska oraz impulsywność (Wang et al., 2021).

RODZAJE UZALEŻNIEŃ I ICH SPECYFIKA W WIEKU PODESZŁYM

Do najczęściej nadużywanych przez osoby w wieku podeszłym substancji zalicza się alkohol, leki przepisywane na receptę, takie jak opiaty i benzodiazepiny (BZD) oraz leki dostępne bez recepty (OTC) (Jaqua et al., 2022).

U osób starszych nadużywanie substancji psychoaktywnych jest trudne do rozpoznania, a jedynie ok. 18% programów leczenia uzależnień jest przeznaczonych dla tej grupy wiekowej. Jest to szczególnie niebezpieczne, gdyż nadużywanie substancji psychoaktywnych może zwiększać ryzyko złamań w wyniku powtarzających się upadków, utraty pamięci, zaburzeń snu, lęku i depresji (Jaqua et al., 2022).

W ostatnich latach wzrasta spożycie alkoholu przez osoby powyżej 65 roku życia. Ok. 16% starszych dorosłych pije ryzykownie tzn. więcej niż 3 standardowe drinki przy jednej okazji lub więcej niż 7 drinków tygodniowo (Lal and Pattanayak, 2017). Badania przeprowadzone w placówkach medycznych wykazały, że około 10–15% osób w podeszłym wieku w praktykach lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i aż 30% hospitalizowanych w oddziałach internistycznych ma problemy z używaniem alkoholu lub narkotyków. Nadużywanie alkoholu przyspiesza niekorzystne zmiany związane ze starzeniem się. Alkohol w starszym wieku częściej powoduje refluks żołądkowo-przełykowy, uszkodzenie wątroby, zaburzenia neurologiczne oraz zespół Wernickego-Korsakowa. Jego przewlekłe spożywanie może też zaostrzać cukrzycę oraz nadciśnienie i hiperlipidemię, a także maskować chorobę wieńcową, zwiększając ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Co więcej, indukując stres oksydacyjny, alkohol predysponuje do zachorowania na złośliwe nowotwory. Starzenie się zmienia też farmakokinetykę alkoholu. Spożywanie alkoholu w wieku podeszłym przyczynia się do zwiększenia wrażliwości na spowodowane alkoholem ostre zaburzenia pamięci i pogorszenie koordynacji wzrokowo-ruchowej, która z kolei zwiększa ryzyko upadków i wypadków komunikacyjnych prowadzących do urazów (Lal and Pattanayak, 2017). Co ciekawe, kobiety są bardziej niż mężczyźni narażone na negatywne konsekwencje fizyczne i psychiczne związane ze spożywaniem alkoholu (Epstein et al., 2007).

U osób starszych alkohol osiąga wyższe stężenie we krwi ze względu na mniejszą zawartość wody w organizmie oraz wolniejszy metabolizm. W konsekwencji alkohol, nawet spożyty w niewielkiej ilości, kumulując się może doprowadzić do zatrucia. Co więcej, wrażliwość na alkohol wzrasta, ponieważ jego tolerancja maleje wraz z wiekiem. Nadużywanie alkoholu jest bardziej szkodliwe u osób starszych ze względu na współistniejące choroby serca i wątroby oraz upośledzenie odporności. Nie bez znaczenia pozostaje również fakt, że wiele leków stosowanych przez seniorów wchodzi w interakcje z alkoholem (White, 2022). Interakcje te mogą zwiększać stężenie alkoholu we krwi oraz zmieniać metabolizm leków i nasilać ich toksyczność oraz obniżać skuteczność leczenia (Lal and Pattanayak, 2017). Wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazują, że osoby uzależnione od alkoholu żyją krócej (Westman, 2015). Niestety u pacjentów w podeszłym wieku często nie przeprowadza się szczegółowego badania pod kątem spożywania alkoholu, co prowadzi do niedostatecznego rozpoznania tego problemu. Przyczyną może być brak świadomości i uwrażliwienia na problem alkoholizmu u osób w wieku podeszłym oraz stereotypowe postrzeganie nadużywania alkoholu jako zjawiska występującego w młodych grupach wiekowych. Często też problemy zdrowotne oraz psychiczne seniorów, jak na przykład bezsenność czy stany dezorientacji, nie są związane z możliwością nadużywania substancji psychoaktywnych, lecz przypisywane procesowi starzenia się. Co więcej, leczenie pacjentów geriatrycznych może być trudniejsze ze względu na ich mniejszą motywację do zmiany sposobu picia od osób młodszych. Ponadto wiara we własną skuteczność w ograniczaniu picia może zmniejszać się wraz z wiekiem, zwłaszcza w przypadku stresujących wydarzeń życiowych. Co więcej, u osób starszych uzależnionych od alkoholu i narkotyków często współistnieją choroby psychiczne, w tym stany lękowe i depresja, a nadużywanie alkoholu jest związane ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa (Lal and Pattanayak, 2017). W przypadku zaburzeń związanych z używaniem alkoholu lub poważnych chorób współistniejących, w tym chorób psychicznych, skierowanie do specjalistycznej opieki wielodyscyplinarnej może uratować życie (Rodin, 2022). Szacuje się, że u ok. jednej trzeciej osób uzależnionych od alkoholu alkoholizm zaczyna się w późniejszym wieku, a problemy z piciem pojawiają się po raz pierwszy ok. 40–50 roku życia. W przeciwieństwie do osób, które uzależniły się od alkoholu w młodszy wiek, osoby te są zwykle lepiej wykształcone i mają za sobą stresujące wydarzenie życiowe, które często powoduje lub zaostrza spożywanie alkoholu. Zazwyczaj ta grupa osób pijących lepiej reaguje na leczenie (Lal and Pattanayak, 2017).

Na drugim miejscu wśród substancji prowadzących do uzależnienia w wieku podeszłym są leki, w tym przepisywane na receptę. W miarę starzenia się organizmu zwiększa się ilość przewlekłych chorób, a tym samym zażywanych leków. W konsekwencji rośnie narażenie na leki potencjalnie uzależniające. Najczęściej do uzależnienia prowadzą wydawane na receptę opioidy, które są powszechnie stosowane jako leki przeciwbólowe oraz benzodiazepiny działające przeciwlękowo i nasennie. Niestety brakuje wysokiej jakości badań dotyczących nadużywania leków przez osoby

starsze, a wyniki istniejących badań są niejednorodne, co utrudnia wyciąganie ogólnych wniosków (Maree et al., 2016). Jedno z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych z udziałem 3500 osób w wieku 57–85 lat wykazało powszechne mieszanie leków na receptę, leków bez recepty i suplementów diety. Ponad połowa uczestników badania stosowała więcej niż pięć leków lub suplementów, co stwarzało u co najmniej 1 na 25 osób ryzyko wystąpienia poważnych interakcji między lekami (Qato et al., 2008).

Kolejnym problemem jest palenie papierosów. Nikotyna jest jedną z najczęściej nadużywanych substancji na świecie. Prawie 12% osób w wieku 65 lat i więcej w Europie i ok. 9% w USA to palacze papierosów (Cawkwell et al., 2015). Większość z nich zaczęła palić wcześniej. Osoby w wieku podeszłym są bardziej podatne na negatywne skutki palenia papierosów niż młodsze grupy wiekowe. Do negatywnych skutków należą przede wszystkim choroby układu krążenia, układu oddechowego, układu nerwowego i nowotwory (Bassil et al., 2022). Poza tym palenie papierosów jest czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera, demencji oraz pogorszenia wzroku i funkcji poznawczych. Pomimo tego osoby w wieku podeszłym są mniej zainteresowane rzuceniem palenia, niż młodszy dorośli (Arancini et al., 2021), chociaż ponad połowa z nich deklaruje, że chce rzucić palenie. Udaje się to jednak, według badań przeprowadzonych w USA, tylko ok. 5% z nich rocznie (Henley et al., 2019). Prawdopodobnie wynika to z braku informacji na temat korzyści zdrowotnych wynikających z zaprzestania palenia w starszym wieku oraz fałszywej opinii, że rzucenie palenia w tym wieku jest niemożliwe. Warto podkreślić, że ryzyko zgonu związanego z paleniem papierosów istotnie maleje u starszych osób, które rzuciły palenie. Typowy palacz, który przestał palić po 65 roku życia, może wydłużyć swoje życie o dwa do trzech lat, a w ciągu roku od rzucenia palenia maleje ryzyko choroby niedokrwiennej serca o połowę (Fahey et al., 2023).

Obecnie modną alternatywą palenia tytoniu są e-papierosy. Jak dotąd przeprowadzono niewiele badań na temat skutków stosowania e-papierosów wśród osób starszych, a ich wyniki nie są jednoznaczne. Niektóre badania sugerują, że e-papierosy mogą być mniej szkodliwe niż tradycyjne papierosy. Pomimo tego, nie zostały one oficjalnie zatwierdzone jako środek pomagający w rzuceniu palenia (Rubenstein et al., 2023).

Współcześnie żyjemy w świecie z nieograniczonym dostępem do żywności. Często sięgamy po po silek nie tylko wtedy, gdy odczuwamy głód, ale także z nudów, zdenerwowania albo by nawiązać relacje towarzyskie. W konsekwencji ogromnym problemem społecznym, w ciągu ostatnich lat, stały się zaburzenia odżywiania takie jak kompulsywne objadanie się czy uzależnienie od jedzenia. Praxedes et al., przeanalizowali łącznie 6425 streszczeń publikacji, w których uwzględniono 272 badania. Średnia ważona częstość występowania uzależnienia od jedzenia wyniosła aż 20% i była częstsza u osób z klinicznie potwierdzonym rozpoznaniem objadania się. Dwa z ww. badań obejmowały wyłącznie dzieci, natomiast żadne badanie nie dotyczyło wyłącznie osób w wieku podeszłym (Praxedes et al., 2022). Jednakże zmieniający się w ostatnich latach model żywienia wpływa na osoby w każdym wieku. Żywność wysoko przetworzona (WP) tj. bogata w rafinowane węglowodany i tłuszcze jest stosunkowo niedroga, łatwo dostępna i reklamowana. Ponadto udowodniono, że bardzo skutecznie aktywuje ona układ nagrody. W przeciwieństwie do tradycyjnych narkotyków, narażenie na żywność WP jest powszechne i to już na wczesnym etapie rozwoju człowieka. Należy pamiętać, że uzależnienie od takiej żywności powoduje wiele negatywnych skutków pogarszających zarówno stan zdrowia fizycznego, jak i psychicznego. Pacjenci narażeni są na otyłość, zespół metaboliczny i gorszą skuteczność leczenia odchudzającego. Dlatego też coraz więcej uwagi poświęca się uzależnieniu od żywności WP. Badania osób w podeszłym wieku są nieliczne. Chociaż wydaje się, że osoby te są mniej narażone na ten rodzaj uzależnienia niż dzieci i młodzi dorośli, to deficyt wiedzy na ten temat wymaga dalszych badań (Emma et al., 2020). W przypadku cukru sytuacja jest złożona, a uzależnienie od słodkiego smaku zostało ostatnio zakwestionowane przez niektórych autorów (Greenberg and St Peter, 2021). Przyjmowanie pokarmów reguluje ośrodek głodu i sytości, który zapobiega przejadaniu się. Okazało się, że spożycie słodkich pokarmów poza stymulowaniem układu nagrody przesuwają kontinuum głodu i sytości, ułatwiając tym samym jedzenie w przypadku braku zapotrzebowania na energię. Zatem, spożycie nadmiernych ilości cukru opiera się na mechanizmach wyzwalających, które promują zachowania podobne do uzależnień, oraz na nadrzędnych sygnałach neuroendokrynych, które chronią środowisko wewnętrzne

(Olszewski et al., 2019). Kolejnym, powszechnie występującym wśród seniorów, ale niestety zbyt rzadko rozpoznawanym zjawiskiem jest przyjmowanie niedostatecznej ilości płynów prowadzące do przewlekłego odwodnienia. Osoby starsze mają zaburzone odczuwanie pragnienia, czasem też celowo ograniczają picie np. w przypadku popuszczania moczu. Co ciekawe, jednym z objawów odwodnienia może być apetyt na słodkie. Ponadto wraz z wiekiem dochodzi do pogorszenia zmysłu smaku i zaniku receptorów, a posiłki wydają się mdłe i nieapetyczne. Problem ten jest najbardziej nasilony u osób z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona. W przypadku stosowania niewłaściwej diety ze zbyt małą zawartością węglowodanów złożonych, by pokryć zapotrzebowanie energetyczne, niedobory mogą być uzupełniane słodkimi oraz poprzez dosładzanie posiłków i napojów. Przestrzeganie racjonalnej diety i regularne spożywanie zdrowych posiłków, pomimo braku apetytu, może pomóc w zapobieganiu niezdrowym nawykom (Fostinelli et al., 2020).

Wśród uzależnień behawioralnych jednym z częstszych i niezwykle groźnych jest uprawianie patologicznego hazardu. Hazard w ostatnich latach zyskuje na popularności wśród osób starszych i często uznawany jest przez nie za nieszkodliwą formę rozrywki. Częstość występowania problematycznego hazardu przez całe życie wynosi od 0,01% do 10,6%. Wykazano, że czynnikami ryzyka uzależnienia od hazardu u ludzi starszych są przewlekłe choroby somatyczne, używanie substancji psychoaktywnych, zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, osobowość unikająca, zaburzenia funkcji poznawczych oraz choroba Parkinsona (Heiden et al., 2017). W momencie przejścia na emeryturę istnieje duże ryzyko niedostosowania środków przeznaczonych na hazard proporcjonalnie do niższych dochodów. Narastają problemy finansowe i zadłużenie. Szczególną cechą osób starszych jest zmniejszona zdolność radzenia sobie ze szkodami spowodowanymi hazardem. W rezultacie dochodzi do poważnych konsekwencji społecznych, finansowych oraz zdrowotnych i psychiatrycznych. Dlatego niezwykle istotna jest identyfikacja osób starszych zagrożonych patologicznym hazardem (Guillou Landreat et al., 2019). W latach 2016-2017 Katolicki Uniwersytet Lubelski zrealizował projekt „Hazard w życiu seniorów” współfinansowany ze środków Funduszu Rozwiązywania Problemów Hazardowych Ministra Zdrowia. Badania przeprowadzone na grupie 80 respondentów w wieku 60+ dotyczyły kontekstu rodzinnego hazardu. Okazuje się, że hazard często uprawiany jest we własnych domach rodzinnych i bywa sposobem na ucieczkę od samotności oraz źródłem nadziei na poprawę sytuacji materialnej seniorów i ich bliskich. Hazard w skrajnych przypadkach przyczynia się do rozpadu rodziny i często powoduje konflikty pomiędzy jej członkami. W zależności od jego nasilenia krewni wykazują różne postawy wobec hazardu, począwszy od tolerancji i bagatelizowania po ostry sprzeciw (Lelonek-Kuleta, 2018).

W ostatnich latach nastąpił gwałtowny postęp technologiczny, który zrewolucjonizował życie codzienne. Chociaż osoby starsze stanowią część populacji o najniższej częstotliwości korzystania z Internetu, to dostęp do sieci i korzystanie z niej przez tę grupę wiekową stopniowo wzrasta w Europie i na świecie. W USA korzystanie z Internetu przez osoby w wieku powyżej 65 lat wzrosło z 12% w 2000 r. do 67% w 2016 r. W Polsce odsetek osób starszych korzystających z Internetu wyniósł w 2018 r. 77,5% (Dziuba et al., 2021). Przeprowadzone w latach 2016-2017 badanie porównawcze 264 osób w wieku 60+ wywodzących się z Polski i Szwajcarii wykazało, że szwajcarscy seniorzy częściej problematycznie korzystali z sieci, w porównaniu do polskich uczestników badania. Ci ostatni bardziej skupiali się na użyteczności Internetu. Okazuje się, że najbardziej narażone na uzależnienie od Internetu są osoby starsze nieradzące sobie z negatywnymi emocjami i niezadowolone z życia (Rochat et al., 2021).

Kolejnym problemem związanym z nowoczesną technologią jest uzależnienie od telefonu komórkowego, a zwłaszcza smartfonów. Amerykańscy badacze (Subramanyam, et al., 2018) wykazali, że posiadanie smartfonów wśród seniorów różni się znacznie w zależności od wieku. Smartfony posiada około 59% osób w wieku 65–69 lat, 49% osób w wieku 70–74 lat. Liczba ta znacznie spada po 75 roku życia. Współczesne telefony mają bardzo szeroką gamę zastosowań. Poza nieorganicznym dostępem do informacji umożliwiają nawiązywanie nowych znajomości, kontakt z przyjaciółmi i teleporady lekarskie, a nawet wykonywanie badań np. EKG, ocena glikemii poprzez aplikację mobilną. Pomimo ogromnych korzyści ze stosowania smartfonów, nadużywanie i zbytne poleganie na tej technologii może prowadzić u starszych osób do uzależnienia, powodować zaburzenia snu oraz problemy emocjonalne i behawioralne (Subramanyam, et al., 2018).

PROFILAKTYKA UZALEŻNIEŃ W WIEKU PODESZŁYM

Powszechny u osób uzależnionych mechanizm zaprzeczenia nierzadko powoduje, że problem pozostaje długo nierozpoznany. Nierzadko osoby starsze są samotne, a niepokojące sygnały nie są widoczne dla otoczenia. Dlatego też niezbędna jest znajomość czynników ryzyka rozwoju uzależnienia i wczesna identyfikacja osób zagrożonych. Do czynników ryzyka rozwoju uzależnień należą: zły ogólny stan zdrowia, niepełnosprawność fizyczna, przewlekły ból, samotność, zażywanie substancji psychoaktywnych w przeszłości, a także płeć męska, wolny stan cywilny, świeża żaloba, brak aktywności religijnej (Jaqua et al., 2022).

W Stanach Zjednoczonych Agencja ds. Nadużywania Substancji i Zdrowia Psychicznego (SAMHSA, Substance Abuse and Mental Health Services Administration) zaleca, aby co najmniej raz w roku wszystkie starsze osoby dorosłe były poddawane badaniom przesiewowym pod kątem nadużywania alkoholu, tytoniu, leków i narkotyków (Joshi et al, 2021).

W zapobieganiu rozwojowi uzależnień konieczna jest edukacja nie tylko samych seniorów, ale też ich rodzin, pracowników opieki społecznej i personelu medycznego. Niezbędna jest też aktywizacja ludzi starszych poprzez realizowanie własnego hobby, uczestnictwo w zajęciach w Domach Kultury, Klubach Seniora, Uniwersytetach Trzeciego Wieku i zaangażowanie w różnego rodzaju inne aktywności poprzez np. wolontariat (Jaqua et al., 2022).

LECZENIE UZALEŻNIEŃ W WIEKU PODESZŁYM

Leczenie odwykowe może być skuteczne w każdym wieku, co potwierdzają badania przeprowadzone na grupie seniorów. Udowodniono konstruktywny wpływ terapii odwykowej na procesy poznawcze w tej grupie wiekowej. Na początku niezwykle istotna jest zindywidualizowana ocena stanu zdrowia i sytuacji życiowej pacjenta. Wykazano, że podejmowanie decyzji wspólnie z pacjentem i włączenie go do programów leczenia, w których inni członkowie są w podobnym wieku i stanie funkcjonalnym, poprawia wyniki leczenia (Friedrichs et al., 2016).

LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

W leczeniu odwykowym niezwykle istotna jest ciągłość opieki. Do świadczeń z zakresu terapii uzależnień można zaliczyć poradnictwo, terapię indywidualną, terapię grupową oraz rodzinną (Moskalewicz et al., 2006). Powszechnie stosowanym podejściem jest terapia poznawczo-behawioralna, której celem jest wykrycie dysfunkcyjnych przekonań oraz sytuacji, które mają kluczową rolę w rozwoju uzależnienia (Modrzyński, 2012). Celem tej terapii jest przekształcenie sposobu myślenia oraz nabycie umiejętności społecznych, które są niezbędne do poradzenia sobie z problemem. Często stosowana terapia motywująca koncentruje się na wydobywaniu oraz zwiększaniu motywacji do zmiany poprzez wzmacnianie poczucia sprawczości, indywidualne podążanie za pacjentem oraz jego oporem (Miller and Rollinck, 2010). W terapii skoncentrowanej na rozwiązaniu (TSR) terapeuta pomaga pacjentowi znaleźć rozwiązania oraz wydobyć zasoby niezbędne do realizacji ustalonych celów (Kosman, 2013). Pomocne mogą być krótkie porady telefoniczne lub telefoniczne kontrole stanu pacjenta. Wskazane jest utrzymywanie, oczywiście za zgodą pacjenta, kontaktu z jego rodziną czy opiekunami, którzy często jako pierwsi zauważają „czerwone flagi” wskazujące na powrót do nałogu. Niezwykle ważne jest wsparcie rodziny i przyjaciół, grup religijnych czy grup wzajemnej pomocy, zwłaszcza jeśli promują one abstynencję. W każdym przypadku nieoceniona jest rola lekarzy pierwszego kontaktu w zmotywowaniu pacjenta do rozpoczęcia i kontynuowania terapii (Jaqua et al., 2022). Bardziej zorganizowane programy, takie jak Anonimowi Alkoholicy (AA), pomagają pacjentom nawiązać kontakt z osobami borykającymi się z podobnym problemem. Alternatywą dla AA może być program w zakresie samokontroli i powrotu do zdrowia (SMART Recovery), który wykorzystuje techniki terapii poznawczo-behawioralnej oraz tzw. wywiad motywacyjny w celu zbudowania i utrzymywania motywacji, umiejętności radzenia sobie ze stresem i popędami (Horvath and Yeterian, 2016). Równie ważne jest nauczenie pacjenta prowadze-

nia zrównoważonego stylu życia (Joshi et al., 2021). W środowisku terapeutycznym często stosuje się oddziaływania oparte na modelu teoretycznym Mellibrudy (Mellibruda, 1997), który opisuje mechanizmy uzależnienia. W jego koncepcji mechanizmy psychologiczne kluczowe dla rozwoju uzależnień, takie jak nałogowa regulacja emocji czy mechanizm iluzji i zaprzeczeń, wynikają z czynników mających swe źródło w sferze biologicznej, psychicznej oraz społecznej. W związku z tym, oddziaływania terapeutyczne dostosowane są do etapów pracy terapeutycznej (etap pierwszy – rozpoznanie i zrozumienie własnego uzależnienia, etap drugi – rozbrajanie mechanizmów uzależnienia oraz zapobieganie nawrotom, etap trzeci – zmiana zachowań oraz sytuacji społecznej wyzwalającej ryzyko sięgnięcia po substancję, etap trzeci – naprawa szkód spowodowanych uzależnieniem (Wnuk and Marcinkowski, 2012).

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Włączenie leczenia farmakologicznego rozważane jest u pacjentów w podeszłym wieku, u których interwencje psychospołeczne nie przyniosły rezultatów lub którzy powrócili do nałogu. Niestety dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań dot. bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leków w terapii odwykowej osób w podeszłym wieku (Jaqua et al., 2022). Czynniki, które należy wziąć pod uwagę przepisując leki osobom starszym obejmują ocenę potencjalnie szkodliwych interakcji lekowych, stosowanie niższych dawek, współpracę pacjenta w przestrzeganiu zaleceń lekarskich i zapewnienie wsparcia w powrocie do zdrowia. Obecnie istnieją trzy leki ze wskazaniem FDA (Food and Drug Administration) do leczenia zaburzeń związanych z używaniem alkoholu, do których należą naltrekson, akamprozat i disulfiram. Dwa dodatkowe leki, stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu zaburzeń związanych z używaniem alkoholu, to gabapentyna i topiramat (Tabela 2) (Joshi et al., 2021).

TABELA 2. Leki stosowane w leczeniu zaburzeń związanych z używaniem alkoholu (JOSHI ET AL., 2021).

| | |
|-------------|---|
| Naltrexon | - bloker receptorów opioidowych, - zmniejsza apetyt na alkohol i szybkość powrotu do intensywnego picia, niewskazany u osób leczonych opioidami w celu łagodzenia bólu (objawy odstawienia opioidów). |
| Disulfiram | - hamuje dehydrogenazę aldehydową enzym metabolizujący alkohol etylowy, - po spożyciu alkoholu podczas stosowania disulfiramu występuje tachykardia, uderzenia gorąca, nudności, ból w klatce piersiowej, zawroty głowy i zmiany ciśnienia krwi co może być niebezpieczne dla osób starszych, - stosowanie wymaga od pacjentów przestrzegania rygorystycznych protokołów leczenia i monitorowania ich przestrzegania, |
| Akamprozat | - zmniejsza uczucie głodu alkoholowego i przyjemne odczucia po jego spożyciu, - łagodzi objawy związane z abstynencją, takie jak bezsenność i lęk, - preferowany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, - może powodować biegunkę, wymioty, bóle brzucha, - przed rozpoczęciem leczenia konieczna ocena czynności nerek i częste monitorowanie parametrów nerkowych. |
| Gabapentyna | - stosowana w neuralgii po przebytych pólpaściu oraz w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych (częściowych), - pomaga w leczeniu łagodnego zespołu odstawienia alkoholu i bólu neuropatycznego, - może powodować senność, zmęczenie, zawroty głowy. |
| Topiramat | - lek przeciwdrgawkowy mający wskazania FDA do zapobiegania migrenom i napadom, - powoduje zaburzenia funkcji poznawczych już w małych dawkach, - może wywoływać depresję, zaburzenia snu, bóle i zawroty głowy, - powoduje zmniejszenie łaknienia i spadek masy ciała, - zwiększa ryzyko wystąpienia kamicy nerkowej. |

Żaden z tych leków nie jest przeciwwskazany do stosowania u osób starszych, należy jednak zachować szczególną ostrożność (Joshi et al., 2021). Leczenie może być prowadzone ambulatoryjnie, jednak w przypadku osób w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi poleca się hospitalizację pacjenta w celu detoksykacji i leczenia (Jaqua et al., 2022).

Nikotyna jest środkiem silnie uzależniającym, dlatego też rzucenie palenia jest trudnym zadaniem, zwłaszcza u osób starszych. Nie jest jasne, które strategie farmakoterapii są najskuteczniejsze w tej populacji. Nikotynowa terapia zastępcza jest farmakoterapią najczęściej badaną i rekomendowana u osób w podeszłym wieku. Kolejne możliwości to bupropion i wardeniklina, jednak brakuje wiarygodnych badań bezpieczeństwa i skuteczności tych leków w grupie osób starszych (Cawkwell. et al., 2015).

PODSUMOWANIE

Narastający w ostatnich latach problem uzależnień wśród osób w wieku podeszłym jest wciąż tematem „tabu”. Uzależnienia w tej grupie wiekowej są szczególnie niebezpieczne, jednak mogą być skutecznie leczone. Dlatego też osoby starsze powinny być przesiewowo badane w kierunku uzależnienia i w przypadku jego rozpoznania jak najszybciej poddane leczeniu. Konieczne są działania mające na celu upowszechnienie wiedzy na temat czynników ryzyka i objawów uzależnienia osób starszych, ich profilaktyki oraz leczenie poprzez aktywizację środowiska seniorów, wsparcie społeczne, a także zwiększenie możliwości udzielenia pomocy osobom uzależnionym oraz ich bliskim.

LITERATURA

Arancini, L. et al. (2021) ‘Age as a predictor of quit attempts and quit success in smoking cessation: findings from the International Tobacco Control Four-Country survey (2002–14)’, *Addiction*, 116(9), pp. 2509–2520. doi: 10.1111/add.15454.

Bassil, N. K. et al. (2022) ‘Nicotine Use Disorder in Older Adults’, *Clinics in Geriatric Medicine*, 38(1), pp. 119–131. doi: 10.1016/j.cger.2021.07.008.

Cawkwell, P. B. et al. (2015) ‘Pharmacological Smoking Cessation Therapies in Older Adults: A Review of the Evidence’, *Drugs Aging*, 32, pp. 443–451. doi: 10.1007/s40266-015-0274-9.

Dziuba, S. et al. (2021) ‘The use of the internet by older adults in Poland’, *Universal Access in the Information Society*, 20, pp. 171–78. doi: 10.1007/s10209-019-00700.

Emma, T. et al. (2020) ‘A narrative review of highly processed food addiction across the lifespan’, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, pp. 106110152. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110152.

Epstein, E. E. et al. (2007) ‘Women, aging, and alcohol use disorders’, *Journal of Women & Aging*, 19, pp. 31–48. doi: 10.1300/j074v19n01_03.

Fostinelli, S. et al. (2020) ‘Eating behavior in aging and dementia: the need for a comprehensive assessment’, *Frontiers in nutrition*, 7, pp. 604488. doi: 10.3389/fnut.2020.604488.

Friedrichs, A. et al. (2016) ‘Patient preferences and shared decision making in the treatment of substance use disorders: a systematic review of the literature’, *PLoS One*, 11(1), pp. e0145817. doi: 10.1371/journal.pone.0145817.

Gaebel, W. et al. (2017) ‘Mental and behavioural disorders in the ICD-11: Concepts, methodologies, and current status’, *Psychiatria Polska*, 51(2), pp. 169–195. doi: 10.12740/PP/69660.

- Greenberg, D. and St Peter, J. V. (2021) 'Sugars and Sweet Taste: Addictive or Rewarding?', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(18), pp. 9791. doi: 10.3390/ijerph18189791.
- Guillou Landreat, M. et al. (2019) 'Determinants of Gambling Disorders in Elderly People-A Systematic Review', *Frontiers in Psychiatry*, 25.10, pp. 837. doi: 10.3389/fpsy.2019.00837.
- Heiden, P. et al (2017) 'Pathological gambling in Parkinson's disease: what are the risk factors and what is the role of impulsivity?', *European Journal of Neuroscience*, 45(1), pp. 67-72. doi: 10.1111/ejn.13396.
- Henley, S. J. et al. (2019) 'Smoking cessation behaviors among older US adults', *Preventive Medicine Reports*, 16, pp. 100978. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.100978.
- Horvath, A. T., Yeterian, J. (2016) 'SMART recovery: Self-empowering, science-based addiction recovery support', In *Broadening the Base of Addiction Mutual Support Groups*, pp. 27-42. doi: 10.1080/1556035X.2012.705651.
- Jaqua, E. E. et al. (2022) 'Substance Use Disorder in Older Adults: Mini Review', *Addict Health*, 14(1), pp. 62-67. doi: 10.22122/ahj.v14i1.1311.
- Joshi, P. et al. (2021) 'Evaluation and Management of Alcohol use Disorder among Older Adults', *Current Geriatric Reports*, 10, pp. 82-90. doi: 10.1007/s13670-021-00359-5.
- Kosman, T. (2013) 'Założenia terapii skoncentrowanej na rozwiązaniach (TSR)', *Warmińsko-Mazurski Kwartalnik Naukowy, Nauki Społeczne*, 1, pp. 9-26.
- Lal, R. and Pattanayak, R. D. (2017) 'Alcohol use among the elderly. Issues and considerations', *Journal of Geriatric Mental Health*, 4(1), pp. 4-10. doi: 10.4103/jgmh.jgmh_34_16.
- Lelonek-Kuleta, B. (2018) 'Uprawianie hazardu przez seniorów a kontekst rodzinny', *Roczniki Teologiczne*, 65(10), pp. 101-120. doi:10.18290/rt.2018.65.10-7.
- Maree, R. D. et al. (2016) 'A Systematic Review of Opioid and Benzodiazepine Misuse in Older Adults', *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(11), pp. 949-963. doi: 10.1016/j.jagp.2016.06.003.
- Mellibruda, J. (1997) 'Psycho-bio-społeczna koncepcja uzależnienia od alkoholu', *Alkoholizm Narkomania*, 3, pp. 277-306.
- Miller, W.R. and Rollnick, S. (2010) 'Wywiad motywujący', Kraków, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- Modrzyński, R. (2012) 'Co leczy w podstawowym programie terapii uzależnień?', *Przegląd badań nad efektywnością terapii uzależnienia od alkoholu, Alkoholizm i Narkomania*, 25(4), pp. 417-426.
- Moskalewicz, J., et al. (2006) 'Ocena systemu leczenia i rehabilitacji osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych w Polsce', *Alkoholizm i Narkomania*, 19(4), pp. 327-355.
- Olszewski, P. K. et al. (2019) 'Excessive Consumption of Sugar: an Insatiable Drive for Reward', *Current Nutrition Reports*, 8(2), pp. 120-128. doi: 10.1007/s13668-019-0270-5.

Praxedes, D. et al. (2022) 'Prevalence of food addiction determined by the Yale Food Addiction Scale and associated factors: A systematic review with meta-analysis', *European Eating Disorders Review*, 30(2), pp. 85-95. doi:10.1002/erv.2878.

Qato, D. M. et al. (2008) 'Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States', *JAMA*, 300(24), pp. 2867-2878. doi: 10.1001/jama.2008.892.

Rochat, L. et al. (2021) 'Internet use and problematic use in seniors: A comparative study in Switzerland and Poland', *Frontiers in Psychiatry*, 12, pp. 609190. doi: 10.3389/fpsy.2021.609190.

Rodin, M.B. (2022) 'Applying Geriatric Principles to Hazardous Drinking in Older Adults', *Clinics in Geriatric Medicine*, 38(1), pp. 145-158. doi: 10.1016/j.cger.2021.08.001.

Rubenstein, D. et al. (2023) 'Adoption of E-Cigarettes Among Older Adults Who Smoke to Reduce Harm and Narrow Age-Related Disparities: An Application of the Health Belief Model', *Nicotine & Tobacco Research*, 25 (6), pp. 1212–1214. doi: 10.1093/ntr/ntad016.

Seim, L. et al. (2020) 'Common substance use disorders in older adults', *Hospital Practice*, 48(sup1), pp. 48-55. doi: 10.1080/21548331.2020.1733287.

Subramanyam, A.A. et al. (2018) 'Mobile phone use in the elderly: Boon or bane?', *Journal of Geriatric Mental Health*, 5(2), pp. 81-83. doi:10.4103/jgmh.jgmh_32_18.

Wang, Q. et al. (2021) 'Factors of negative affect in elderly patients with substance use disorders during COVID-19 pandemic', *Frontiers in Psychiatry*, 12, pp. 697472. doi. 10.3389/fpsy.2021.697472.

Westman, J. et al. (2015) 'Mortality and life expectancy of people with alcohol use disorder in Denmark, Finland and Sweden', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(4), pp. 297-306. doi: 10.1111/acps.12330.

White, A. M. et al. (2023) 'Alcohol and aging - An area of increasing concern', *Alcohol*, 107, pp. 19-27. doi: 10.1016/j.alcohol.2022.07.005.2022.

Wnuk, M. and Marcinkowski, J. (2012) 'Alkoholizm—przeгляд koncepcji oraz metod leczenia Alcoholism—review of conceptions and methods of treatment', *Health*, 47(1), pp. 49-55.

Zou, Z. et al. (2017) 'Definition of Substance and Non-substance Addiction', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1010, pp. 21-41. doi: 10.1007/978-981-10-5562-1_2.

§ Praca wpłynęła do redakcji: 24.10.2023r.
Zrecenzowano: 07.11.2023r.
Przyjęto do druku: 10.11.2023r.

Patryk Ciećko¹, Dawid Kowalczyk¹, Katarzyna Masternak² 

¹Studenckie Koło Naukowe Leśników, Wydział Agrobiotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. Akademicka 15, 20-950 Lublin

²Instytut Genetyki, Hodowli i Biotechnologii Roślin, Wydział Agrobiotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. Akademicka 15, 20-950 Lublin

e-mail: patrykciecko@interia.pl

ZMIANA ZAGĘSZCZENIA POPULACJI ŁOSIA NA TERENACH LEŚNYCH REGIONALNEJ DYREKCJI LASÓW PAŃSTWOWYCH W LUBLINIE W LATACH 2013-2021

CHANGE IN THE DENSITY OF THE MOOSE POPULATION IN THE FOREST AREAS OF THE REGIONAL DIRECTORATE OF STATE FORESTS IN LUBLIN IN 2013-2021

The Eurasian moose (*Alces alces* L.) is the largest herbivorous animal in forests. The species occurs mainly in the eastern and central parts of the country. In 2001, the Minister of the Environment decided to impose a moratorium on this species throughout Poland, which resulted in an increase in the population of this species. The aim of the study was to analyze the size of the moose population in the years 2013-2021 in the Regional Directorate of State Forests in Lublin. The amount of damage caused by moose and the costs incurred by the RDLP Lublin for protecting the forest against animals were also determined. The data was obtained from the State Forests Information System (SILP).

ABSTRACT

In the analyzed years, the number of moose occurring in the forest areas of the RDLP Lublin increased from 2,414 to 6,119 art. A particularly high number of moose inhabits the northern and central parts of the directorate, where in 2021 the feeding ground capacity was exceeded 5-6 times. In the years 2013-21, the damaged area caused by mooses amounted to an average of 1,175 ha per year. The analysis showed a significant increase in the forest districts' expenses to protect the forest against animals. In 2013, the costs incurred by the Lublin RDLP forest districts to protect the forest against animals amounted to 4 634 12,81 PLN, and by 2021 they increased to 9,347,310.72. Spearman's correlation coefficient, between the number of moose and the costs of forest protection, was 0.87 and was statistically significant. Whereas no significant relationship between the damage and the number of moose and the costs of forest protection was obtained.

Concluding, the increasing number of moose does not significantly increase the area of damage in the forests, but it results in a significant increase in the costs incurred by forest districts for protecting the forest against animals. The increasing number of moose not only affects the forest management, by increasing the costs of forest protection, but also increases the number of road and rail collisions. Restoring management of moose population by hunting clubs is one of the options that can limit the increase in moose numbers.

KEY WORDS: *Alces alces*, numbers, damages, costs, feeding ground capacity.

STRESZCZENIE

Łoś euroazjatycki (*Alces alces* L.) jest największym zwierzęciem roślinożernym w lasach. Gatunek zasiedla głównie wschodnią i centralną część kraju. W roku 2001 Minister Środowiska podjął decyzję o moratorium dla tego gatunku na terenie całej Polski, co poskutkowało wzrostem liczebności populacji tego gatunku. Celem pracy była analiza liczebności populacji łosia w latach 2013-2021 w Regionalnej Dyrekcji Lasów Państwowych w Lublinie (RDLP Lublin). Określono również wielkość szkód wyrządzanych przez łosie oraz koszty poniesione przez Regionalną Dyrekcję Lasów Państwowych (RDLP) Lublin na zabezpieczanie lasu przed zwierzęcą. Dane pozyskano z Systemu Informatycznego Lasów Państwowych (SILP).

W analizowanych latach liczba łosie występujących na terenach leśnych w RDLP Lublinie zwiększyła się z 2 414 do 6 119 sztuk. Szczególnie wysoka liczba łosie zasiedla północną i cen-

tralną część dyrekcji, gdzie w 2021 roku zanotowano 5-6 krotne przekroczenie pojemności łowiska. W latach 2013-21 powierzchnia szkód wyrządzonych przez łosie wyniosła średnio 1 175 ha na rok. Analiza wykazała znaczny wzrost wydatków jakie ponoszą nadleśnictwa na zabezpieczenie lasu przed zwierzyną. W 2013 roku koszty, poniesione przez nadleśnictwa RDLP Lublin, na ochronę lasu przed zwierzyną wyniosły 4 634 12,81 zł., a do 2021 roku wzrosły do 9 347 310,72. współczynnik korelacji Spearmana, pomiędzy liczebnością łosia a kosztami ochrony lasu, przyjął wartość 0,87 i był istotny statystycznie. Nie otrzymano istotnej zależności pomiędzy szkodami a liczebnością łosia oraz kosztami ochrony lasu.

Podsumowując można stwierdzić, że zwiększająca się liczebność łosia nie wpływa istotnie na zwiększenie powierzchni szkód w lasach, natomiast skutkuje znacznym podwyższeniem kosztów jakie nadleśnictwa ponoszą z tytułu ochrony lasu przed zwierzyną. Zwiększająca się liczebność łosia nie tylko oddziałuje na gospodarkę leśną, podwyższając koszty ochrony lasu, ale także podwyższa liczbę kolizji drogowych i kolejowych. Przywrócenie zarządzania populacją łosia przez koła łowieckie jest jednym z opcji która może ograniczyć wzrost liczebności łosia.

SŁOWA KLUCZOWE: *Alces alces*, liczebność, szkody, koszty, pojemność łowiska.

WSTĘP

Łoś euroazjatycki (*Alces alces* L.) jest największym zwierzęciem roślinożernym z rodziny jeleniowatych. Jego masywny korpus usadowiony jest na silnych długich nogach (badyłach), zaopatrzonych są w racice (kopyta), które poprzez zwiększanie swojego rozsuwu pomagają w poruszaniu się po grząskim gruncie. Na stosunkowo krótkiej szyi zwisa owłosiona narośl tłuszczowa w postaci brody. Jest ona największa u samców w średnim wieku (Kiryjow, 2011). Okrywa włosowa u łosia (tzw. suknia) ma latem barwę rudo-brunatną, a zimą szaro-brunatną. Długość ciała wynosi około 200–290 cm, a waga od 200 do 450 kg (Raczyński, 2011). Samce łosia (byki) corocznie zrzucają (od października do marca) i nakładają poroże (rosochy) (od marca do lipca). Okres godowy (bukowisko) przypada na początek września, a kończy się w połowie października. Ciąża u samicy łosia (klępy) trwa ok. ośmiu miesięcy. Na świat młode łoszaki przychodzą na przełomie maja i czerwca w liczbie od jeden do trzech, ale najczęściej są to dwie sztuki młodych. Pokarm od matki pobierają do jesieni (Kiryjow, 2011).

W Polsce łoś euroazjatycki występuje głównie we wschodniej i centralnej części kraju. Wzrost liczebności łosia zanotowano w latach osiemdziesiątych XX wieku. W efekcie nastąpiły duże straty w drzewostanach, w wyniku czego podjęto decyzję o redukcji tego gatunku. Poskutkowało to zmniejszeniem populacji o $\frac{1}{3}$. W roku 2001 Minister Środowiska wydał decyzję o wprowadzeniu moratorium, co miało na celu odnowienie populacji łosia na terenie całej Polski (Raczyński, 2011). Od tego czasu notuje się ciągły wzrost liczebności oraz zwiększanie się zasięgu tego gatunku.

Pomimo iż w skali kraju łoś wywołuje niewielką liczbę szkód, to w dyrekcjach wschodniej Polski są one tak duże, że ograniczają możliwość osiągnięcia celów hodowlanych (Drozdowski et al., 2011) oraz zagrażają trwałości lasów (Mikoś, 2012). W 2015 roku straty ekonomiczne wyrządzone przez tego sprawcę wyniosły 14,7 mln zł, natomiast koszty ochrony 7,1 mln zł (Wawrzyniak, 2016). W wyniku ciągłego wzrostu liczebności łosia spodziewany jest dalszy wzrost szkód oraz wydatków na zabezpieczenie lasu przez tym sprawcą (Borowski and Błaszczuk, 2015). Celem pracy była ocena zagęszczenia populacji łosia euroazjatyckiego w latach 2013-2021 na terenie Regionalnej Dyrekcji Lasów Państwowych w Lublinie (RDLP Lublin). W analizowanym okresie badawczym oceniono również szkody wywołane w lasach przez łosie oraz poniesione koszty ochrony lasu przed zwierzyną płową. Efektem pracy będzie określenie dynamiki liczebności tego gatunku oraz racjonalnego kierunku łowieckiego zagospodarowania populacją łosia w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem RDLP Lublin.

METODYKA

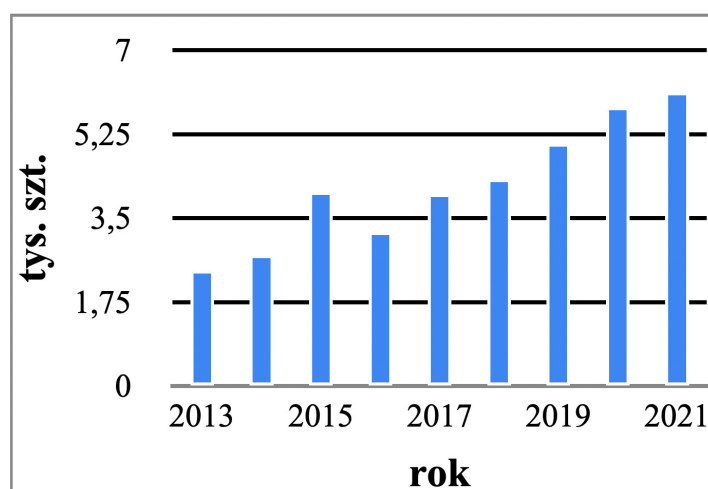
Informacje, na podstawie których przeprowadzono analizy, pozyskano z Systemu Informatycznego Lasów Państwowych (SILP) dla Regionalnej Dyrekcji Lasów Państwowych w Lublinie na lata 2013-2021. Liczebność łosia oraz koszty poniesione na zabezpieczanie lasu przed zwierzyną płową pozyskano z baz pro-

dukcyjnych poszczególnych nadleśnictw. Na podstawie „Formularza 19” oszacowano powierzchnię szkód powodowanych przez łosie oraz najbardziej uszkodzone fazy rozwoju drzewostanu (Instrukcja ochrony lasu 2012; baza SILP 2013-21). Liczebność łosi odniesiono do pojemności łowiska, która oznacza maksymalną liczbę osobników danego gatunku występującą na 1 000 ha, która nie powoduje szkód gospodarczych (5 szt./1 000 ha) (PZŁ, 2023).

Na podstawie współczynnika korelacji Spearmana określono zależność pomiędzy liczebnością łosia w RDLP Lublin a powierzchnią wyrządzanych szkód oraz kosztami poniesionymi na ochronę lasu przed zwierrzyną płową. Obliczenia wykonano przy wykorzystaniu pakietu statystycznego Statistica ver. 9,0 (StatSoft Inc., 2018).

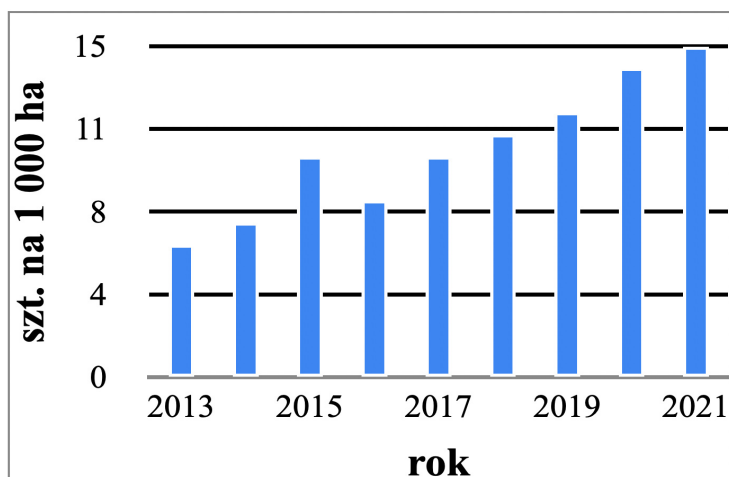
WYNIKI

Na rycinie 1 przedstawiono liczebność populacji łosia na terenie nadleśnictw należących do RDLP Lublin. W 2013 roku na analizowanym obszarze występowało łącznie 2 414 łosi, po czym w kolejnych latach zanotowano ich ciągły wzrost. Spadek liczebności wystąpił jedynie w 2016 roku. Na końcu analizowanego okresu liczba łosi zasiedlających tereny leśne RDLP Lublin zwiększyła się do 6 119 sztuk.



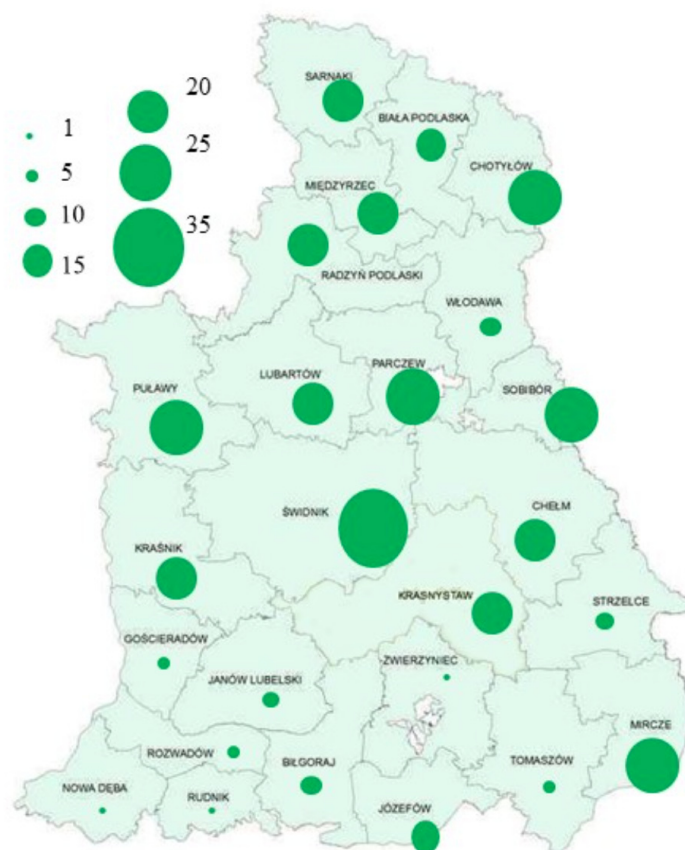
RYC. 1. Liczebność łosia w RDLP w Lublinie w latach 2013-2021.

Na rycinie 2 przedstawiono liczebność łosi na 1 000 ha powierzchni leśnej w odniesieniu do normy wynoszącej 5 sztuk na każde 1 000 ha. Już w dwóch pierwszych analizowanych latach pojemność łowiska była nieznacznie przekroczona, osiągając 6 sztuk w 2013 roku oraz 7 sztuk w roku 2014. W kolejnych latach, 2015 i 2017, pojemność łowiska uległa dwukrotnemu przekroczeniu. Natomiast na końcu ocenianego okresu, pojemność łowiska została przekroczona trzykrotnie, osiągając wartość 15 łosi na każde 1 000 ha powierzchni leśnej.



RYC. 2. Średnie zagęszczenie populacji łosia w RDLP w Lublinie w porównaniu do maksymalnej pojemności łowiska (czarna linia).

Analizując występowanie łosi w poszczególnych nadleśnictwach w ostatnim analizowanym roku (2021) można stwierdzić, że najniższa liczba zwierząt na 1 000 ha powierzchni występuje w południowej części dyrekcji. W nadleśnictwach Nowa Dęba, Rudnik, Rozwadów, Gościeradów oraz Tomaszów, liczba łosi nie przekracza 5 sztuk na każde 1 000 ha powierzchni leśnej. Stosunkowo niska liczba występuje także w Nadleśnictwie Strzelce, Janów Lubelski (8 szt./1 000 ha) i Biłgoraj (11 szt./1 000 ha). Na pozostałym obszarze liczebność łosi znacznie przekracza pojemność łowiska (od 15 do 34 szt./1 000 ha). Najwyższa występuje w Nadleśnictwie Parczew, Mircze, Puławy (24 szt./1 000 ha), Chotyłów, Sobibór (27 szt./1 000 ha) oraz Świdnik (34 szt./1 000 ha). Tam pojemność łowiska jest przekroczona 5-6 krotnie (Ryc. 3).

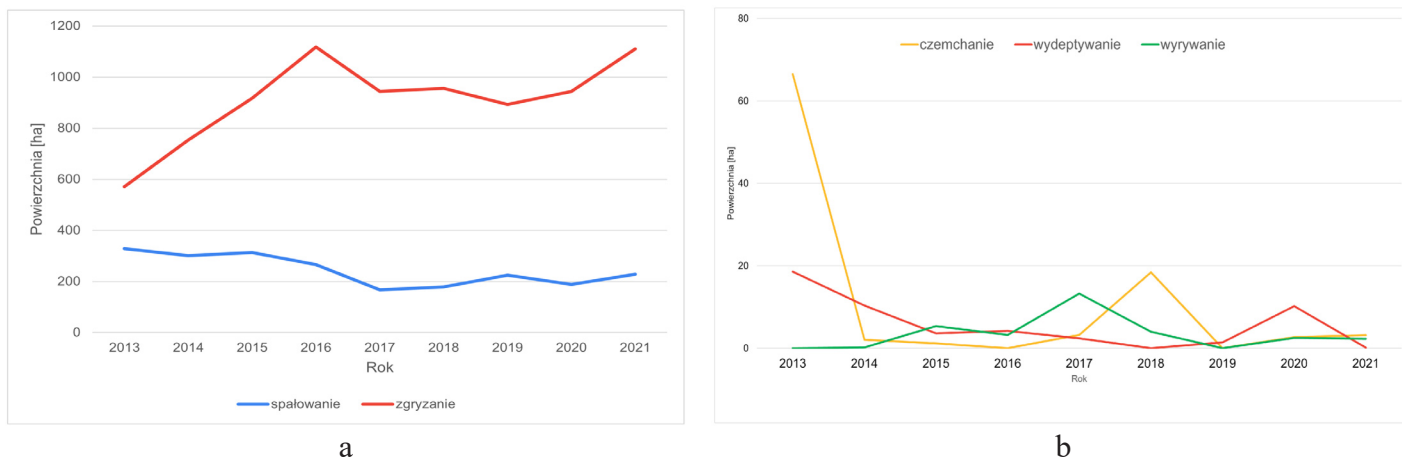


Ryc. 3. Liczebność łosi na 1 000 ha powierzchni leśnej w poszczególnych nadleśnictwach w RDLP w Lublinie w 2021 roku.

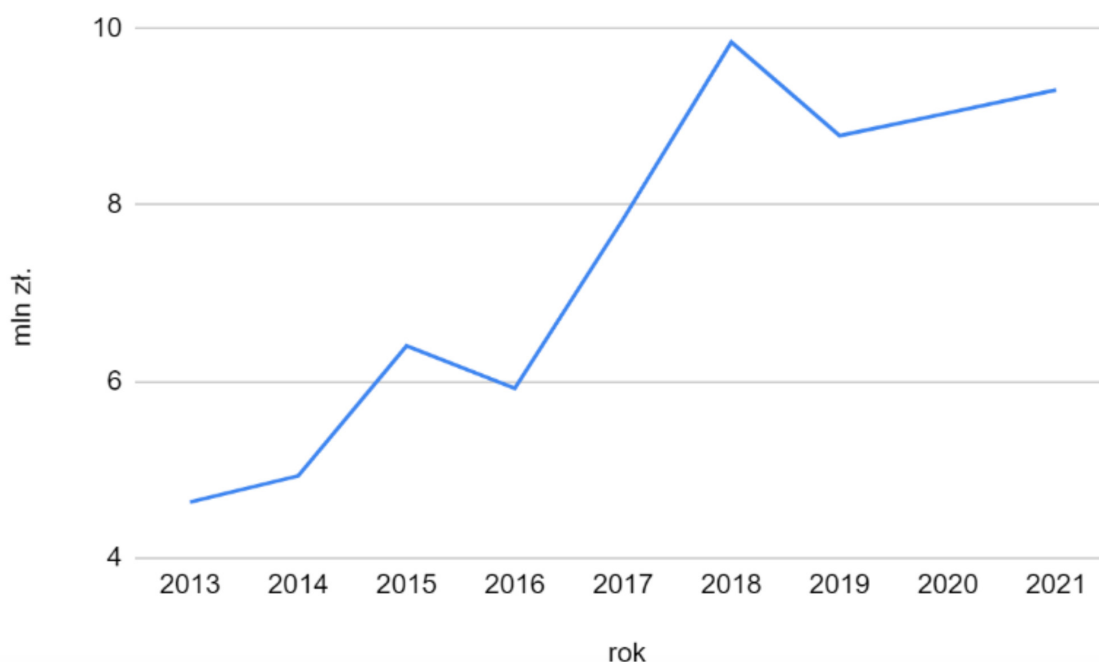
W analizowanych latach średnia liczba szkód wyniosła 1 175 ha na rok. Od roku 2013 do roku 2016 w RDLP Lublin nastąpił prawie dwukrotny wzrost powierzchni zgryzania przez łosie. W latach 2016-2019 odnotowano jej spadek, a od 2019 roku nastąpił ponowny wzrost. W analizowanym okresie spałowanie wystąpiło na podobnej powierzchni (Ryc. 4a). Od 2013 do 2014 roku zanotowano drastyczny spadek czemchania przez łosie, który w dalszych latach utrzymywał się na podobnym poziomie. Jedynie w 2018 nastąpił wzrost wyrządzanych szkód. W latach 2013-2021 powierzchnia wydeptywania przez łosia utrzymywała się na podobnym poziomie. Nieznaczny wzrost zanotowano jedynie w 2020 roku. Podobna tendencja utrzymywała się w przypadku wrywania sadzonek, z niewielkim wzrostem w 2017 roku (Ryc. 4b).

W 2013 roku koszty, poniesione przez nadleśnictwa RDLP Lublin, na ochronę lasu przed zwierzyną wyniosły 4 634 12,81 zł. Przy ogólnej tendencji wzrostowej ponoszonych kosztów, niewielkie spadki zanotowano jedynie w roku 2016 i 2019. Na koniec okresu badawczego koszty ochrony lasu przed jeleniowatymi wzrosły praktycznie dwukrotnie osiągając wartość 9 347 310,72 (Ryc. 5).

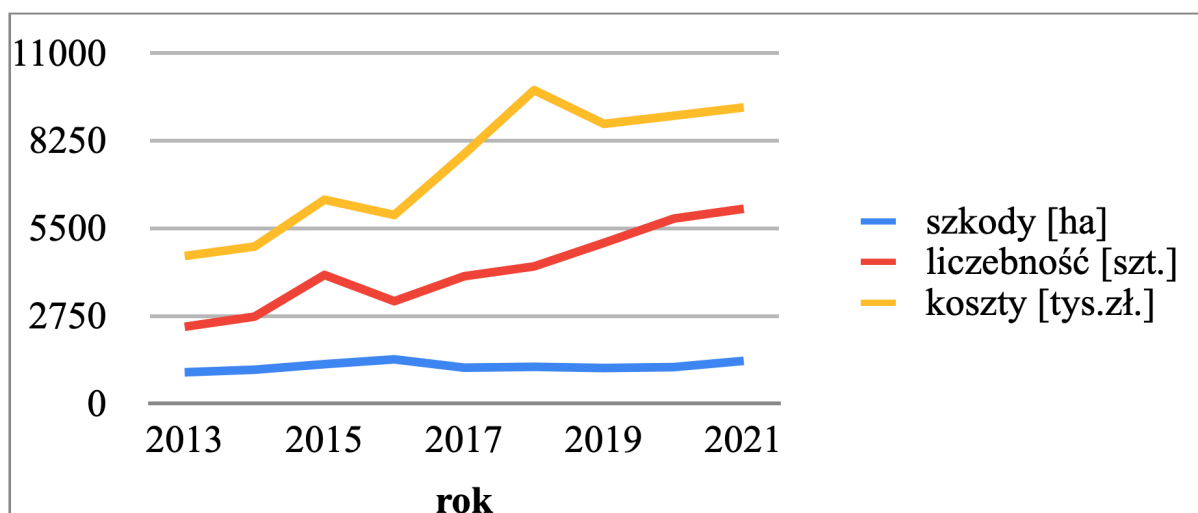
Na rycinie 6 przedstawiono liczebność łosia w sztukach, powodowane przez niego szkody w ha oraz koszty ponoszone na ochronę lasu przed zwierzyną płową (w tysiącach zł). Na przedstawionym wykresie kształt linii obrazującej koszty poniesione przez RDLP Lublin na zabezpieczenie przed zwierzyną jest niemal identyczny z tą, która obrazuje liczebność łosia. Natomiast szkody wywoływane w lasach przez łosia utrzymywały się na podobnym poziomie w całym okresie badawczym.



RYC. 4. Powierzchnia szkód wyrządzonych przez łośia poprzez spalowanie i zgryzanie (a) oraz czemchanie, wydeptywanie i wrywanie (b) w RDLP w Lublinie w latach 2013-2021.



RYC. 5. Koszty poniesione przez RDLP w Lublinie na ochronę lasu przed zwierzyną płową (w tym łośia).



RYC. 6. Porównanie szkód wyrządzonych przez łośia z jego liczebnością oraz kosztami poniesionymi na ochronę lasu przed zwierzyną w RDLP Lublin.

Otrzymano wysoką, istotną statystycznie, wartość współczynnika korelacji Spearmana (0,87) pomiędzy liczebnością łosia a kosztami ochrony lasu. Wskazuje to, że im liczniejsza jest populacja łosia, tym wyższe koszty RDLP Lublin ponosi na zabezpieczenie lasu przed zwierzyną płową. Natomiast nie otrzymano istotnej zależności pomiędzy szkodami, liczebnością łosia oraz kosztami ochrony lasu. Przez odpowiednio wysokie koszty na zabezpieczenie, szkody w lasach nie mają tendencji wzrostowej, pomimo ciągłego wzrostu liczebności łosia.

DYSKUSJA

Jeleniowate stanowią nieodłączny element ekosystemu leśnego. Umożliwiają przepływ materii pomiędzy drzewostanami a terenami nieleśnymi, powodują wzrost atywności mikroorganizmów glebowych, użyźniają glebę i wzbogacają ją w węgiel oraz azot (Borkowski and Kaczyński, 2015). Ich duże zagęszczenie może jednak prowadzić do wzrostu powierzchni uszkodzonych drzewostanów, a w efekcie utrudniać osiągnięcie ustalonych celów hodowlanych (Drozdowski et al., 2011; Mikoś, 2012). Aby temu zapobiec nadleśnictwa corocznie ponoszą wydatki związane z zabezpieczaniem lasu przed zwierzyną.

Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, że od 2013 do 2021 populacja łosia w RDLP Lublin wzrosła prawie 3 krotnie. Gatunek występuje licznie w całej dyrekcji, szczególnie w części północnej i centralnej. Wzrost jego liczebności notuje się też na obszarach innych dyrekcji, szczególnie w RDLP w Warszawie i Białymstoku (Filipek, 2013). Zwiększanie się wielkości populacji dotyczy nie tylko łosia, ale też innych gatunków z rodziny jeleniowatych (Borkowski and Kaczyński, 2015; Filipek, 2013; Wawrzyniak, 2016). Ma to miejsce także w innych krajach Europy, Azji i Ameryce Północnej (Clutton-Brock et al., 2004; Côté et al., 2004). Dotychczas nie odpowiedziano jednoznacznie na temat przyczyn obserwowanych zmian. Wzrost populacji łosia jest najprawdopodobniej spowodowany polepszeniem warunków bytowania w środowiskach polnych i leśnych. Według Borowskiego i Błaszczyka (2015) działalność człowieka, polegająca na powiększeniu ilości ostoi zwierzyny oraz prowadzenie odpowiedniej gospodarki łowieckiej przez koła łowieckie przyczynia się do zwiększenia liczebności zwierząt w lasach. Obserwowany wzrost jest też spowodowany częstymi migracjami w kierunku agrocenoz, które zawierają znaczną ilość dostępnej przez większą część roku, bogatej w białko i energię, masy roślinnej (Flis, 2018). Podczas gdy liczebność innych gatunków jeleniowatych jest regulowana przez odstrzały (Olech and Suchecka, 2016), w Polsce, z uwagi na trwające moratorium, spadek liczebności łosia jest możliwy jedynie przez presję drapieżników na młodych łoszakach, choroby, duży udział kolizji drogowych z udziałem łosi.

Populację łosia na terenie RDLP Lublin można porównać do „modelu sigmoidalnego”, który według Borkowskiego (2001) ilustruje zmiany wielkości populacji. Ten model w I etapie charakteryzuje się powolnym wzrostem zagęszczenia populacji. W etapie II następuje jej dynamiczny wzrost, po czym w etapie III następuje zahamowanie gwałtownego wzrostu zagęszczenia i dążenie do ustabilizowania liczebności. W przedstawionych badaniach w etapie I (2013-2015) populacja charakteryzowała się gwałtownym wzrostem populacji łosia, następnie w roku 2016 chwilowym spadkiem, a po tym roku dalszym wzrostem. Jednak w pracy przedstawiono zmiany liczebności populacji w tylko w latach 2013-2021. Aby dokładniej przeanalizować zgodność zmian populacji z modelem sigmoidalnym, należałoby ocenić liczebność łosia w dłuższej perspektywie czasu. Gdyby założyć, że w latach poprzednich (przed rokiem 2013) następował powolny wzrost populacji łosia na terenie RDLP Lublin (I faza), a lata 2013-15 są końcowym etapem II fazy modelu, to od roku 2017 można założyć, że rozpoczął się etap stabilizacji zagęszczenia populacji. Aby jednak dokładnie odpowiedzieć na to pytanie, należałoby przeanalizować zagęszczenie populacji od czasu wprowadzenia moratorium.

Analiza zmian zagęszczenia łosia w RDLP Lublin wskazuje na stały trend wzrostowy. Według koncepcji hodowlanej, podanej przez Miścickiego (1998), dopuszczalne zagęszczenie ssaków roślinożernych powinno być nie większe niż to, przy którym uszkodzenia nie ograniczają osiągnięcia założonego celu hodowlanego. W łowiectwie używa się terminu pojemności łowiska. Jest to wskaźnik mówiący o tym, ile osobników może bytować na danym obszarze, nie wywołując przy tym znacznych szkód w ekosystemie leśnym. Dla łosia został on ustalony na 5 osobników bytujących na 1 000 ha powierzchni leśnej. W ostatnim analizowanym roku, na terenie RDLP Lublin maksymalna pojemność łowiska jest przekroczona trzykrotnie, co może powodować trudności w gospodarce hodowlanej. W wielu nadleśnictwach zagęszczenia łosi przekraczają pojemność łowiska ponad pięć- (Nadleśnictwo Chotyłów i Sobibór) i sześciokrotnie (Nadleśnictwo Świdnik). Tõnison i Randveer (2003) mówią o optymalnym zagęszczeniu osobników wynoszącym 7-8 osobników na 1 000 ha, a maksymalny poziom pojemności łowisk ustalili powyżej 9 sztuk. Zgodnie z tą zasadą, pojemność

łowiska w 18 z 25 nadleśnictw wchodzących w skład RDLP Lublin jest nadal znacznie przekroczona. Ogranicza to możliwość osiągnięcia celów hodowlanych (Drozdowski et al., 2011) oraz zagraża trwałości lasów (Mikoś, 2012).

Jeleniowate powodują 87% całkowitej liczby szkód wywołanych przez zwierzynę w lasach. W skali kraju łoś wyrządza jedynie 6% szkód (Balik et al., 2016). Tak niewielka liczba wynika z faktu, że zachodni zasięg występowania gatunku przebiega przez wschodnią Polskę (Okarma and Tomek, 2008). Zatem na zachodzie kraju gatunek ten występuje nielicznie. Całkowite szkody w lasach RDLP Lublin nie pokrywają się ze wzrostem liczebności łośia. Potwierdza to niska, nieistotna statystycznie wartość współczynnika korelacji Spearmana pomiędzy tymi cechami. Można zatem wnioskować, że pomimo wzrostu liczebności gatunku wielkość szkód nie zwiększa się dlatego, że nadleśnictwa we właściwy sposób zabezpieczają drzewostany przed zwierzyną. Wielu autorów wskazuje również, że zależność ta nie jest liniowa (Putman, 1996; Remiser and Putman, 2011). Zależność pomiędzy liczebnością a szkodami można zaobserwować jedynie w przypadku powierzchni zgryzania w latach 2014-2016, z przesunięciem o rok do przodu. Gdy w 2015 roku liczebność łośia wzrosła, to szkody zwiększyły się w roku kolejnym, 2016. Spowodowane to było odłączeniem się młodych od pokarmu matki rok później i rozpoczęciem żerowania w młodszych fazach rozwojowych drzewostanów. Oprócz zgryzania, szkodami powodowanymi przez łośie było spałowanie, czemchanie, wydeptywanie, wrywanie oraz zgryzanie. Nie zanotowano szkód w drzewostanach dojrzałych, co potwierdzają prace innych autorów. Zgodnie z nimi do faz rozwoju, które cierpią z powodu uszkodzeń od jeleniowatych należą przede wszystkim uprawy i młodniki (Balik, et al. 2016).

W wyniku wybiórczego żerowania zwierzyny (preferowania niektórych gatunków) zróżnicowanie gatunkowe w lasach zmniejsza się (Piechowski, 1994). Do kluczowych czynników zwiększających powierzchnię uszkodzeń można zaliczyć: ekstremalne temperatury powietrza, zalegająca gruba pokrywa śnieżna, okresowy niepokój oraz zbyt duże zagęszczenie zwierzyny. Szkody pojawiają się nie tylko w drzewostanach lecz także na drogach i torach. W ostatnich latach odnotowuje się coraz więcej wypadków z udziałem łośi. Konieczny (2019) podaje, że w 2010 roku gatunek spowodował 76 wypadków drogowych we wschodniej Polsce (bez RDLP Krosno), natomiast w 2015 roku już 375. Według Flisa (2018) aby podjąć działania ograniczające kolizje drogowe, konieczne jest dokładne rozpoznanie rozmieszczenia głównych szlaków migracyjnych tych zwierząt.

W 2014 roku RDLP Lublin wydało 4,9 mln zł na ochronę lasu przed zwierzyną, a w 2015 kwota zwiększyła się do 6,4 mln zł. Na końcu analizowanego okresu, w 2021 roku, nadleśnictwa RDLP w Lublinie wydały na zabezpieczenie od zwierzyny 9,3 mln zł. W całej Polsce w 2014 roku koszty na ochronę lasu wyniosły ponad 182 mln zł., a w roku 2015 suma ta wzrosła do 262 mln zł, z czego 158 mln zł zaplanowano na ochronę przed szkodami od zwierzyny (Drabarczyk, 2015). Straty szacowane jedynie przez łośia w 2015 roku wyniosły 14,7 mln zł, a koszty ochrony 7,1 mln zł (Wawrzyniak, 2016). Najwięcej kosztów generuje mechaniczna ochrona lasu (grodzenia), mniej natomiast metoda chemiczna (repelenty) (Borkowski and Kaczyński, 2015). Wykazaliśmy istotną zależność pomiędzy liczebnością łośia a kosztami ochrony lasu przed zwierzyną, natomiast brak istotnej zależności pomiędzy liczebnością a szkodami wywołanymi przez ten gatunek. Spowodowane jest to między innymi właściwie przeznaczonymi środkami na ochronę lasu przed zwierzyną, łatwiejszym dostępie do bazy żerowej na płodach rolnych, prawidłową gospodarką łowiecką przez dokarmianie (paśniki, pasy zaporowe, poletka łowieckie, w zimie lizawki zawierające sole z mikroelementami) (Putman and Staines, 2004). Można stwierdzić, że nadleśnictwa RDLP Lublin we właściwy sposób zabezpieczają drzewostany przed szkodami ze strony jeleniowatych, ponosząc przez to wymiennie większe koszty. Dzięki temu szkody w lasach nie mają znacznej tendencji wzrostowej.

WNIOSKI

Na podstawie wykonanych badań można wyciągnąć następujące wnioski:

1. W analizowanym okresie badawczym na obszarze RDLP Lublin liczebność łośi wzrosła prawie trzykrotnie. W nadleśnictwach północnej i centralnej części dyrekcji liczba łośi 5-6 razy przekracza pojemności łowiska.
2. Wzrastające zagęszczenie łośia wpływa znacząco na podwyższenie kosztów jakie nadleśnictwa muszą ponieść, aby zabezpieczyć najmłodsze fazy rozwojowe drzewostanów.

3. Przez odpowiednie zabezpieczenie lasu przed zwierzyną, szkody powodowane przez łosie nie mają tendencji wzrostowej, pomimo ciągłego wzrostu jego liczebności.
4. Wzrost populacji łosi ma negatywny wpływ na środowisko jego występowania poprzez pogłębiający się konflikt z gospodarką leśną, rolną, transportową, skutkując dodatkowo wysokimi stratami.
5. Przywrócenie zarządzania populacją łosia przez łowieckie gospodarowanie jest jednym z racjonalnych rozwiązań problemów negatywnego wpływu tych zwierząt na środowisko i różnego rodzaju prowadzonej gospodarki (leśna, rolna, transportowa).

LITERATURA

- Balik, B. et al. (2016) 'Wybrane aspekty ochrony lasu przed zwierzyną', *Studia i Materiały CEPL w Rogowie*, 18(46/1), pp. 181-191.
- Borkowski, J. (2001) 'Dynamika populacji jeleniowatych a gospodarowanie łowieckie', *Sylwan*, 145(3), pp. 93-101.
- Borkowski, Z. and Błaszczak, J. (2015) 'Formy i skala oddziaływania zwierzyny na las', *Łowiectwo w zrównoważonej gospodarce leśnej*, Zimowa Szkoła Leśna, VII Sesja, Sękocin Stary, pp. 141-149.
- Borkowski, J. and Kaczyński, P. (2015) 'Konsekwencje przyrodnicze, gospodarcze i społeczne wysokich stanów zwierzyny', *Łowiectwo w zrównoważonej gospodarce leśnej*, Zimowa Szkoła Leśna, VII Sesja, Sękocin Stary, pp. 173-190.
- Coté, S. D. et al. (2004) 'Ecological impacts of deer overabundance', *Annual Review of Ecology, Evolution and Systematics*, 35, pp. 113-147.
- Clutton-Brock, T. H. et al. (2004) 'Red deer stocks in the Highlands of Scotland', *Nature*, 429, pp. 261-262.
- Drabarczyk J. (2015) 'Ochrona lasu kosztuje', *Głos Lasu*, pp. 10-11.
- Drozdowski, S. et al. (2011) 'Wpływ terminu sadzenia i sposobu zabezpieczenia przed zwierzyną płową na wzrost upraw dębowych na gruntach porolnych', *Sylwan*, 155(9), pp. 610-662.
- Filipek, Z. (2013) 'Szkody od zwierzyny – problem narasta', *Głos lasu*, 10, pp. 13-15.
- Flis, M. (2018) 'Demografia oraz dynamika liczebności populacji łosia na terenie Polski - potrzeba zmian kierunków zarządzania populacją', *Studia i Materiały CEPL w Rogowie*, 54(4), pp. 93-101.
- Instrukcja Ochrony Lasu, (2012) Dyrekcja Generalna Lasów Państwowych. SILP. Warszawa.
- Kiryjow, J. (2011) 'Łowiectwo. Tom I', *Łowiec Polski*, Warszawa, pp. 85-96.
- Konieczny, R. (2019) 'Aspekty ekonomiczne szkód wyrządzonych przez jeleniowate na terenach leśnych Nadleśnictwa Chotyłów', *Maszynopis*, Instytut Gleboznawstwa, Inżynierii i Kształtowania Środowiska.
- Mikoś, J. (2012) 'Gospodarka łowiecka w kontekście gospodarki leśnej w perspektywie 2030 roku (I). Las a zwierzyna', *Las Polski*, 21, pp. 10-11.
- Miścicki, S. (1998) 'Metody szacowania szkód i uszkodzeń wyrządzonych przez zwierzynę w lasach', *Sylwan*, 142 (4), pp. 73-82.
- Okarma, H. and Tomek, A. (2008) 'Łowiectwo', Wydawnictwo Edukacyjno-Naukowe H₂O, Kraków.

Olech, W. and Suchecka, A. (2016) 'Metody zarządzania populacją w celu kontroli jej struktury i tempa wzrostu', *Łowiectwo w zrównoważonej gospodarce leśnej*. Zimowa Szkoła Leśna, VII Sesja, Sękocin Stary, pp. 5-15.

Piechowski, D. (1994) 'Z badań angielskich nad spalowaniem i osmykiwaniem drzew leśnych przez jeleniowate', *Sylwan* 138(1), pp. 95-100.

Polski Związek Łowiecki, (2023). Doi: <https://www.pzlow.pl/>.

Putman, R. J. (1996) 'Ungulates in temperate forest ecosystems: perspectives and recommendations for future research', *Forest Ecology and Management*, 88, pp. 205-214. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-1127\(96\)03878-9](https://doi.org/10.1016/S0378-1127(96)03878-9).

Putman, R. J. and Staines, B. W. (2004) 'Supplementary winter feeding of wild red deer *Cervus elaphus* in Europe and North America: justifications, feeding practice and effectiveness', *Mammal Review*, 34(4), pp. 285-306.

Raczyński, J. (2011) 'Biologia wybranych gatunków kopytnych. Łoś', *Łowiecki Podręcznik Selekcjonera*, Oficyna Wydawnicza Forest, pp. 8-14.

Reimoser, F. and Putman, R. (2011) 'Impacts of wild ungulates on vegetation: costs and benefits', *Ungulate management in Europe: problems and practices*, Cambridge University Press, pp. 144-191.

System Informatyczny Lasów Państwowych (SILP) dla lat 2013-2020.

Tõnisson, J. and Randveer, T. (2003) 'Monitoring of moose-forest interactions in Estonia as a tool for game-management decisions', *Alces*, 39, pp. 255-261.

Wawrzyniak, P. (2016) 'Dynamika liczebności, jej wpływ na środowisko bytowania, a konieczność zarządzania populacją łosia *Alces alces* w Polsce', *Łowiectwo w zrównoważonej gospodarce leśnej*, Zimowa Szkoła Leśna, VII Sesja, Sękocin Stary, pp. 17-27.

Praca wpłynęła do redakcji: 30.12.2023r.
Zrecenzowano: 20.01.2024r.
Przyjęto do druku: 26.01.2024r.

Zofia Maria Wójcik , Damian Zieliński 

Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, Wydział Nauk o Zwierzętach i Biogospodarki, Katedra Etologii Zwierząt i Łowiectwa

e-mail: zwojcik_4a@wp.pl

MODEL WZBOGACENIA ŚRODOWISKA DLA
EUBLEFARA LAMPARCIEGO (*EUBLEPHARIS MACULARIUS*)
ENVIRONMENTAL ENRICHMENT MODEL FOR
THE LEOPARD GECKO (*EUBLEPHARIS MACULARIUS*)

ABSTRACT

Eublepharis macularius, commonly known as the Common Leopard Gecko, is one of the most popular pet reptiles, often recommended for beginners. Mistakes in maintenance often cause diseases, and monotony and boredom can lead to stereotypical behavior (behavior not found in the species standard behaviors) or indifference to the environment. The role of animal keepers is to provide their pets with conditions that are safe and optimal for development, and those that are as close as possible to what they would inhabit in nature. In addition to appropriate parameters such as temperature and humidity, they must be provided with sensory stimulation and the opportunity to express their natural behaviors. The aim of this study was to create an environmental enrichment model for the Leopard Gecko, based on the available literature, taking into account its behavior and living environment.

KEY WORDS: reptiles, leopard gecko, welfare, behavior, stimulation.

STRESZCZENIE

Eublepharis macularius, powszechnie nazywane gekonami lamparcimi, to jedno z najpopularniejszych gadów, często polecane początkującym terrarystom. Błędy w utrzymaniu nieraz powodują schorzenia a monotonność i nuda mogą prowadzić do zachowań stereotypowych (zachowań odbiegających od przyjętego dla gatunku wzorca) lub obojętności na środowisko. Rolą opiekunów jest zapewnienie swoim podopiecznym warunków bezpiecznych i optymalnych do rozwoju, ale również jak najbardziej zbliżonych do tych, które dany gatunek zamieszkuje w naturze. Oprócz odpowiednich parametrów, takich jak temperatura i wilgotność, należy im zapewnić stymulację sensoryczną i możliwość wyrażania swoich naturalnych zachowań. Celem pracy było stworzenie modelu wzbogacenia środowiska dla eublefara lamparciego, w oparciu o dostępną literaturę, uwzględniając jego behavior i środowisko życia.

SŁOWA KLUCZOWE: gady, gekon lamparci, dobrostan, behavior, stymulacja.

WSTĘP

Eublefary lamparcie (*Eublepharis macularius*) pochodzą z terenów Iranu, Afganistanu, Pakistanu, Nepalu i Indii (Khan, 2009; Rawat et al., 2019). To jedno z najpopularniejszych gadów trzymany w niewoli (Valdez, 2021). Są to zwierzęta aktywne głównie w porze nocnej, osiągające około 23 cm długości, w tym średnio 9 cm przypada na ogon. Samce są zazwyczaj większe od samic i silnie terytorialne. W odróżnieniu od gekonów posiadają dobrze rozwinięte powieki oraz nie posiadają lameli (swego rodzaju przyłg) na podszyciu palców, nie mają więc zdolności do wspinania się po pionowych, płaskich powierzchniach, takich jak np. szyba (Khan, 2009). Ponadto, nastąpiła aktualizacja taksonomiczna i gatunek ten należący wcześniej do Gekkonidae został zaklasyfikowany do rodziny Eublepharidae (Pyrton et al., 2013). *Eublepharis macularius* dożywiają nawet do 20–30 lat, w niewoli, na wolności żyją zdecydowanie krócej ze względu na obecność drapieżników (Khan, 2009; Paré and Lentini, 2010).

Wraz ze wzrostem popularności zwierząt terraryjnych, nasila się problem związany z ich utrzymywaniem, m.in. ze względu na małą wiedzę na temat chorób i leczenia, potencjalnych zoonoz (chorób odzwierzęcych), oraz zapewnieniem im odpowiedniego poziomu dobrostanu (Pasmans et al., 2017).

Dobrostan to stan, w którym zwierzę, żyje w harmonii z otaczającym go środowiskiem (Konkol and Cholewińska, 2019). Stan ten powinien być oceniany przez pryzmat przygotowanych wcześniej wytycznych, m.in. Pięciu wolności (Webster, 2016) lub Skali Quality of Life (Mellor, 2016). Oprócz wolności od cierpienia fizycznego należy zwrócić uwagę na cierpienie psychiczne, które może być spowodowane stresem związanym m.in. ze złymi warunkami utrzymania (Warwick et al., 2013), takimi jak nieodpowiednia temperatura, wilgotność lub nieprawidłowo urządzone terrarium.

W celu poprawienia poziomu dobrostanu eublefarów lamparcich, opracowany został autorski model wzbogacenia środowiska (Tabela 1.). Skierowany do opiekunów oraz hodowców eublefarów, którzy chcą poprawić jakość życia swoich podopiecznych. Model został przygotowany w oparciu o dostępną literaturę.

TABELA 1. Model wzbogacenia środowiska dla eublefara lamparciego.

| Nr | Rodzaj wzbogacenia |
|---------------|--|
| Wzbogacenie 1 | Więcej kryjówek |
| Wzbogacenie 2 | Większe terrarium |
| Wzbogacenie 3 | Podawanie zróżnicowanego pokarmu z możliwością aktywnego polowania |
| Wzbogacenie 4 | Możliwość kopania |
| Wzbogacenie 5 | Różne struktury i materiały |
| Wzbogacenie 6 | Promieniowanie ultrafioletowe i cykl dzień-noc |
| Wzbogacenie 7 | Zmiany aranżacji |

WZBOGACENIE 1 – WIĘCEJ KRYJÓWEK

Eublefary w środowisku naturalnym zamieszkują tereny z dużą ilością kryjówek. Czasem wybierają wykopane nory, niekiedy dziuple znajdujące się nawet ponad metr nad ziemią, w niektórych przypadkach śpią w ciasnych zakamarkach ściółki leśnej (Khan, 2009; Rawat et al., 2019).

By stworzyć środowisko jak najbliższe naśladowujące naturę, w terrarium eublefara powinno znajdować się kilka kryjówek, różniących się wielkością, wysokością umiejscowienia, temperaturą, wilgotnością, oraz materiałem z jakiego są wykonane. Najczęściej podział stosowany przez hodowców i opiekunów gadów to: kryjówka ciepła (znajdująca się po cieplejszej stronie terrarium), chłodna (znajdująca się daleko od emitera ciepła) oraz wilgotna, z której gady chętnie korzystają podczas procesu linienia (Zieliński, 2023). Aczkolwiek nie należy się ograniczać tylko do tych trzech opcji. Warto zaoferować większą ilość kryjówek i zapewnić zwierzęciu różne alternatywy w wyborze miejsca do odpoczynku. Przykładowo, dwie wilgotne kryjówki, różniące się rodzajem podłoża lub wielkością, albo kilka kryjówek po cieplejszej stronie terrarium, umieszczone w taki sposób by każda nagrzewała się do nieznacznie innej temperatury.

Do stworzenia schronienia dla eublefara można użyć m.in. odpowiednio przygotowanych gałęzi, tub korkowych, kamieni, które świetnie utrzymują ciepło lub ceramicznych doniczek i naczyń. Należy pamiętać, że materiał z jakiego są wykonane musi być bezpieczny dla gadów. Do przygotowania wilgotnej kryjówki warto użyć słabo przepuszczalnego materiału (np. plastik) i do środka włożyć mokry ręcznik papierowy lub mech (Zieliński, 2023).

WZBOGACENIE 2 – WIĘKSZE TERRARIUM

Według Rozporządzenia Ministra Środowiska z dnia 20 grudnia 2004 r. w sprawie warunków hodowli i utrzymywania poszczególnych grup gatunków zwierząt w ogrodzie zoologicznym, minimalne wymiary terrarium dla gatunków z rodzaju *Eublepharis* powinno obliczyć się mnożąc SVL (z ang. Snout-vent length – długość osobnika od pyska do kloaki) przez 5, 3 i 3, oznaczające kolejno: długość, szerokość i wysokość zbiornika. Przykładowo, dla osobnika mierzącego 10 cm, minimalny zbiornik to 50 x 30 x 30 cm (Dz. U. z 2005 r. Nr 5, poz. 32). Natomiast według wytycznych Warwick et al. (2018) dotyczących wymiarów zbiorników dla zwierząt utrzymywanych w niewoli, minimalne terrarium dla osobnika tej samej długości wynosiłoby 100 x 40 x 40 cm.

Należy pamiętać, że samce są silnie terytorialne (Khan, 2009), dlatego w terrarium nie można trzymać ich razem, ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia walk. Samice natomiast, obserwowane były na wolności w grupach, lub w haremach z jednym samcem (Khan, 2009). Zdarza się jednak, że dwie samice będą toczyły ze sobą walki, także najbezpieczniejszą opcją, jest trzymanie jednego osobnika w terrarium, niezależnie od płci.

W przypadku terrarium dla osobnika młodego lub podczas kwarantanny, najpierw należy umieścić gada w mniejszym pojemniku, w którym łatwo znajdzie pożywienie i wodę, oraz będzie łatwy do monitorowania. Następnie, w miarę aklimatyzacji, należy przenieść zwierzę do terrarium docelowego.

WZBOGACENIE 3 – PODAWANIE ZRÓŻNICOWANEGO POKARMU Z MOŻLIWOŚCIĄ AKTYWNEGO POLOWANIA

Pokarm oferowany gadom w niewoli powinien być jak najbardziej zróżnicowany, chyba, że mamy do czynienia z gatunkiem, u którego w naturze występuje monodieta (Konkol and Cholewińska, 2018). Dieta eublefarów na wolności składa się głównie z owadów, jednak dorosłe osobniki mogą polować na małe węże, noworodki gryzoni lub pisklęta drobnych ptaków (Khan, 2009). Badania wykazały, że eublefary lamparcie bardzo silnie reagują na wzbogacenia związane z pożywianiem się, czas interakcji z tego typu urozmaiceniem był znaczny, co wpływało na zwiększoną aktywność zwierząt (Bashaw, 2016; Krönke and Xu, 2023; Zieliński, 2023). Aktywne poszukiwanie pokarmu jest świetnym sposobem na zmęczenie umysłu zwierzęcia (Wells, 2009). Można więc wpuszczać owady bezpośrednio do terrarium (pamiętając by dobrać odpowiednią ilość i rozmiar owadów do możliwości łowieckich jaszczurki) lub trzymając za pomocą pęsety (Fot. 1.), imitować ruch uciekającej ofiary i tym sposobem zmuszać gada do wspinania się, podbiegania, czy nawet drobnych

skoków (Krönke and Xu, 2023). Należy pamiętać, by podczas karmienia używać pęsety plastikowej lub drewnianej, lub w przypadku metalowej, wypuścić owada, gdy gad jest odpowiednio blisko, gdyż ugryzienie twardej metalowej pęsety może prowadzić do skaleczeń i urazów pyska. Można też korzystać z karmników typu feeding rock lub termite hill, które wymagają od gada większej aktywności, rozwijając naturalne zachowanie na relacji drapieżnik-ofiara, przez co zdobywanie pokarmu jest bardziej stymulujące i stanowi swego rodzaju wyzwanie.



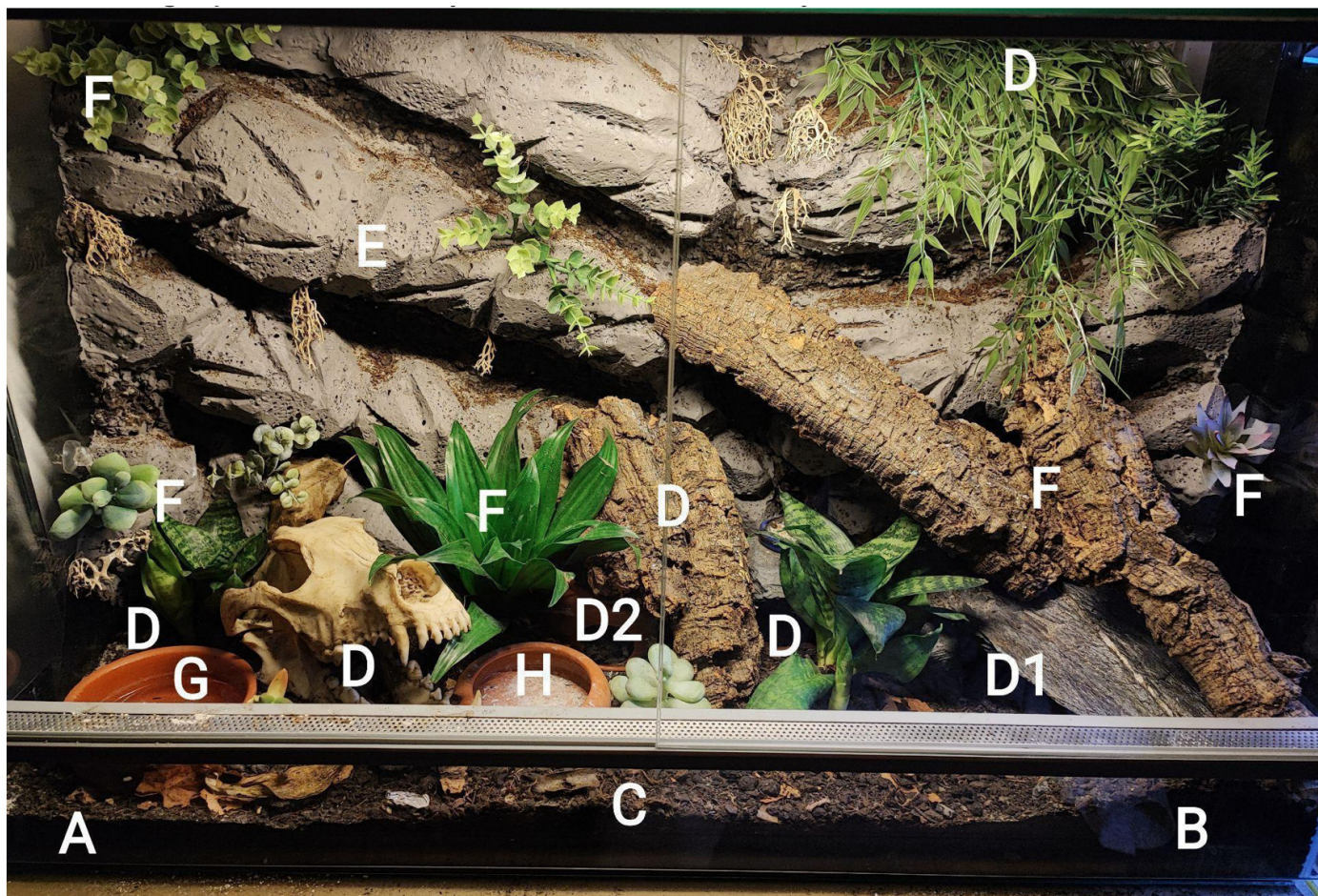
FOTOGRAFIA 1. Eublefar lamparci podczas polowania na owada utrzymanego za pomocą pęsety.

WZBOGACENIE 4 – MOŻLIWOŚĆ KOPANIA

Kopanie znajduje się w zbiorze naturalnych zachowań eublefara lamparciego (Konkol and Cholewińska, 2018), na wolności gady te kopią nory (Khan, 2009). Samice potrzebują podłoża do złożenia i zakopania w nim jaj. Bez odpowiednich warunków, u samic może dojść m.in. do zatrzymania jaj (dystocji), którego konsekwencją często jest zabieg chirurgiczny a w skrajnych przypadkach nawet śmierć zwierzęcia (Hall and Lewbart, 2006). Nie tylko samice kopią, samcom również należy zapewnić tę możliwość. Bezpieczne, naturalne podłoże, składające się w większości z ziemi bez nawozów, piasku, gliny i pokruszonych liści, będzie odpowiednie dla zdrowych osobników, które są w stanie strawić ewentualną jego ilość dostającą się do układu pokarmowego razem z upolowanym owadem. Ważne jest by elementy podłoża były łatwo strawne lub na tyle małe by w całości przejść przez układ pokarmowy (Wilkinson, 2015) Połknięcie znacznej ilości podłoża lub materiału ciężkostrawnego, może prowadzić do niedrożności układu pokarmowego, a w skrajnych przypadkach nawet do śmierci (Bradley and Nieves, 1999). By zminimalizować ryzyko połknięcia podłoża, można również wyznaczyć część terrarium lub pojemnik (tzw. digging box), gdzie podłoże będzie sypkie i umożliwiający kopanie, a owady oferować w pozostałej części, gdzie podłoże jest utwardzone (np. glina terrarystyczna).

WZBOGACENIE 5 – RÓŻNE STRUKTURY I MATERIAŁY

By jak najbardziej urozmaicić terrarium dla gadów, należy zapewnić im różne struktury do wspinania się oraz ocierania podczas linienia (zrzucania naskórka). Inspiracją może być środowisko naturalne eublefarów (Rawat, 2019). Można więc wykorzystać do aranżacji m.in. kamienie, gałęzie, korzenie, żywe lub sztuczne rośliny, suche liście i tła strukturalne.



FOTOGRAFIA 2. Przykładowe terrarium dla eublefara lamparciego.

- A – Chłodniejsza strona terrarium (około 22°C)
- B – Cieplesza strona terrarium (około 33°C)
- C – Naturalne podłoże – mieszanka ziemi, piasku, gliny i liści
- D – Kryjówki
- D1 – “Ciepła kryjówka”
- D2 – Wilgotna kryjówka
- E – Tło strukturalne z licznymi kryjówkami, umożliwiające wspinanie
- F – Urozmaicenia w postaci sztucznych i żywych roślin, gałęzi i tub korkowych
- G – Miska z wodą

WZBOGACENIE 6 – PROMIENIE ULTRAFIOLETOWE I CYKL DZIEŃ-NOC

Witamina D3 dostarczana jest z dietą oraz jest syntetyzowana z cholesterolu zawartego w skórze gadów pod wpływem światła UVB. Po przekształceniu w kalcydiol w wątrobie i w kalcytriol w nerkach, jest odpowiedzialna za gospodarkę wapniowo–fosforanową i za mineralizację kości (Kumar et al., 2018; Liu, 2002). Zbyt mała ilość witaminy D3 w organizmie może zakłócać wchłanianie wapnia i mineralizację kości, a w konsekwencji doprowadzić do metabolicznej choroby kości (z ang. MBD - Metabolic Bone Disease) (Konkol and Cholewinska, 2018). Badanie Ooninx et al. (2020) wykazało, że eublefary eksponowane na promienie UVB przez dwie godziny dziennie przez 180 dni, miały o 50% wyższy poziom witaminy D3 w organizmie, niż eublefary które nie były doświetlane promieniami ultrafioletowymi. Eublefary lamparcie, mimo nocnego trybu życia, otrzymują zatem korzyści z ekspozycji na promienie UVB.

Natomiast UVA jest kolejnym, naturalnym składnikiem światła słonecznego, ma pozytywny wpływ m.in. na aktywność i zachowania reprodukcyjne niektórych gatunków, promienie ultrafioletowe sprawiają, że gady widzą świat w bardziej intensywnych, naturalnych barwach (Adkins et al., 2003).

Warto podłączyć oświetlenie i sprzęt grzewczy do włącznika czasowego aby warunki panujące w terrarium odzwierciedlały naturalny cykl dzień-noc. Cykl stosowany przy badaniach behawioru *Eublepharis macularius* a zarazem znacznie zbliżony do naturalnego miejsca występowania to 12/12 (12 godzin sprzęt włączony i 12 godzin wyłączony) (Bashaw et al., 2016; Zieliński, 2023). W zaawansowanych metodach hodowli można sprawdzać warunki klimatyczne, długość dnia świetlnego oraz średnie miesięczne temperatury w rejonie występowania i odpowiednio zmieniać ustawienia w włącznikach czasowych.

WZBOGACENIE 7 – ZMIANY ARANŻACJI

Badania skupiające się na interakcji eublefarów z nowymi przedmiotami i z przedmiotami, których miejsce zostało zmienione, pokazują, że zwierzęta te pozytywnie reagują na taki rodzaj wzbogaceń, a czas interakcji z nimi jest dłuższy niż w przypadku przedmiotów które znają lub które nie zostały przemieszczone (im dłuższy czas interakcji, tym bardziej zainteresowane danym przedmiotem jest zwierzę) (Kundey and Phillips, 2021; Fernández-Lázaro et al., 2023; Zieliński, 2023).



FOTOGRAFIA 3. Eublefara lamparcia podczas interakcji ze zmienionym wystrojem w terrarium.

A – Eublefara obok nowej kryjówki, żywej rośliny i miski z wapniem. Po zmianie wystroju gad spędził znaczną ilość czasu chodząc między nowymi lub przesuniętymi elementami.

B – Eublefara podczas interakcji z nową, "ciepłą kryjówką" wykonaną z kamieni. Temperatura w niej wynosi ok. 33°C. Od pojawienia się tej kryjówki, zaobserwowano, że jest to jedno z dwóch głównych miejsc najchętniej wybieranych do odpoczynku.

C – Eublefara na ścianie strukturalnej podczas eksploracji terrarium z nowym wystrojem.

DYSKUSJA

Zapewnianie wzbogaceń środowiskowych okazało się skuteczne w zmniejszaniu częstotliwości stereotypowych zachowań u ssaków utrzymywanych w ogrodach zoologicznych (Shyne, 2006). Wzbogacenia, szczególnie te związane z pożywieniem się, powodowały zwiększenie aktywności i zaangażowania w zdobywaniu pokarmu niektórych ptaków, m.in. dzioborogów kafryjskich (*Bucorvus leadbeateri*) i kondorów wielkich (*Vultur gryphus*) (Gaengler and Clum, 2015; Brereton et al., 2021).

W przypadku gadów rozwiązania tego typu okazały się skuteczne w poprawie zachowania i dobrostanu węży zbożowych (*Pantherophis guttatus*) (Hoehfurtner et al., 2021). Wykazano również, że węże smugowe (*Elaphe obsoleta*) utrzymywane w terrariach ze wzbogaceniem szybciej przystosowały się do nowych warunków, niż te utrzymywane bez nich (Almli and Burghardt, 2006). Natomiast u jaszczurek z rodziny Varanidae wzbogacenia pokarmowe i węchowate znacząco zwiększyły ich aktywność (Waterman et al., 2021).

Spośród wszystkich wzbogaceń największe zainteresowanie eublefarów budziły wzbogacenia związane ze sposobem podawania pokarmu i jego rozmiarem (Bashaw et al., 2016; Krönke and Xu, 2023; Zieliński, 2023).

WNIOSKI

Podsumowując, liczne badania wykazują, że eublefary lamparcie pozytywnie reagują na oferowane wzbogacenia środowiskowe, szczególnie te, związane z pożywianiem się (np. podawanie owadów w aktywny sposób). Dodawanie m.in. nowych przedmiotów, struktur oraz możliwości ekspozycji na promienie ultrafioletowe, wraz z drobnymi zmianami aranżacji są skutecznymi sposobami na poprawienie dobrostanu gadów w niewoli.

LITERATURA

Adkins, E. et al. (2003) 'Ultraviolet light and reptiles, amphibians', *Journal of Herpetological Medicine and Surgery*, 13(4), pp. 27–37. doi: 10.5818/1529-9651.13.4.27.

Almli, L. M. and Burghardt, G. M. (2006) 'Environmental enrichment alters the behavioral profile of ratsnakes (*Elaphe*)', *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 9(2), pp. 85–109. doi: 10.1207/s15327604jaws0902_1.

Bashaw, M. J. et al. (2016) 'Does enrichment improve reptile welfare? Leopard geckos (*Eublepharis macularius*) respond to five types of environmental enrichment', *Applied Animal Behaviour Science*, 184, pp. 150–160. doi: 10.1016/j.applanim.2016.08.003.

Bradley, T. and Nieves, D. (1999) 'Leopard gecko, *Eublepharis macularius*, captive care and breeding', *Bulletin of the Association of Reptilian and Amphibian Veterinarians*, 9(3), pp. 36–40. doi: 10.5818/1076-3139.9.3.36.

Brereton, J. E. et al. (2021) 'Investigating the effect of enrichment on the behavior of zoo-housed southern ground hornbills', *Journal of Zoological and Botanical Gardens*, 2(4), pp. 600–609. doi: 10.3390/jzbg2040043.

Fernández-Lázaro, G. et al. (2023) 'Reaction to Novel Objects and Fecal Glucocorticoid Metabolite Levels in Two Species of Nocturnal Geckos', *Animals*, 13(21), pp. 1–17. doi: 10.3390/ani13213384.

Gaengler, H. and Clum, N. (2015) 'Investigating the impact of large carcass feeding on the behavior of captive Andean condors (*Vultur gryphus*) and its perception by zoo visitors', *Zoo Biology*, 34(2), pp. 118–129. doi: 10.1002/zoo.21202.

Hall, A. J. and Lewbart, G. A. (2006) 'Treatment of dystocia in a leopard gecko (*Eublepharis macularius*) by

percutaneous ovocentesis', *The Veterinary Record*, 158(21), pp. 737–739. doi: 10.1136/vr.158.21.737.

Hoehfurtner, T. et al. (2021) 'Does the provision of environmental enrichment affect the behaviour and welfare of captive snakes?', *Applied Animal Behaviour Science*, pp. 239. doi: 10.1016/j.applanim.2021.105324.

Khan, M. S. (2009) 'Natural history and biology of hobbyist choice leopard gecko *Eublepharis macularius*', *Talim ul Islam College, Rabwah, Pakistan*, pp. 1–19.

Konkol, D. and Cholewińska, P. (2018) 'Błędy żywieniowe i wynikające z nich choroby metaboliczne gadów', *Życie Weterynaryjne*, 93(08), pp. 570–574.

Konkol, D. and Cholewińska, P. (2019) 'Kryteria i metody oceny dobrostanu gadów', *Życie Weterynaryjne*, 94(03), pp. 226–229.

Krönke, F. and Xu, L. (2023) 'Sensory Stimulation as a Means of Sustained Enhancement of Well-Being in Leopard Geckos, *Eublepharis macularius* (Eublepharidae, Squamata)', *Animals*, 13(23), pp. 1–29. doi: 10.3390/ani13233595.

Kumar, R. et al. (2018) 'Metabolic bone diseases of captive mammal, reptile and birds', *Approach Poultry Dairy Veterinary Sciences*, 3(3), pp. 235–9. doi: 10.31031/APDV.2018.03.000563.

Kundey, S. M. and Phillips, M. (2021) 'Recognition of novelty in leopard geckos (*Eublepharis macularius*) and tiger salamanders (*Ambystoma tigrinum*)', *Behavioural Processes*, 184. doi: 10.1016/j.beproc.2021.104320.

Liu, S.K. (2002) 'Metabolic disease in animals', *Seminars Musculoskeletal Radiology*, 6(4), pp. 341–6. doi: 10.1055/s-2002-36733.

Mellor, D. (2015) 'Enhancing Animal Welfare by Creating Opportunities for Positive Affective Engagement', *New Zealand Veterinary Journal*, 63, pp. 3–8. doi: 10.1080/00480169.2014.926799.

Mellor, D. J. (2016) 'Updating animal welfare thinking: Moving beyond the "Five Freedoms" towards "a Life Worth Living"', *Animals*, 6(3), pp. 1–20. doi: 10.3390/ani6030021.

Mendyk, R. W. and Augustine, L. (2023) 'Controlled Deprivation and Enrichment', In *Health and Welfare of Captive Reptiles*; Springer, pp. 323–355. doi: 10.1007/978-3-030-86012-7_10.

Oonincx, D. G. A. B. et al. (2020) 'The nocturnal leopard gecko (*Eublepharis macularius*) uses UVb radiation for vitamin D3 synthesis', *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 250, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.cbpb.2020.110506.

Paré, J. A. and Lentini, A. M. (2010) 'Reptile geriatrics', *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 13(1), pp. 15–25. doi: 10.1016/j.cvex.2009.09.003.

Pasmans, F. et al. (2017) 'Future of keeping pet reptiles and amphibians: towards integrating animal welfare, human health and environmental sustainability', *Veterinary Record*, 181(17), pp. 450–450. doi: 10.1136/vr.104296.

Pyron, R. A. et al. (2013) 'A phylogeny and revised classification of Squamata, including 4161 species of lizards and snakes', *BMC evolutionary biology*, 13, pp. 1–54. doi: 10.1186/1471-2148-13-93.

Rawat, Y. B. et al. (2019) 'First Records of the Common Leopard Gecko, *Eublepharis macularius* (Blyth 1854) (Eublepharidae), in Nepal', *Reptiles & Amphibians*, 26(1), pp. 58–61. doi: <https://doi.org/10.17161/randa.v26i1.14342>.

Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 20 grudnia 2004 r. w sprawie warunków hodowli i utrzymywania poszczególnych grup gatunków zwierząt w ogrodzie zoologicznym (Dz. U. z 2005 r. Nr 5, poz. 32).

Shyne, A. (2006) 'Meta-analytic review of the effects of enrichment on stereotypic behavior in zoo mammals', *Zoo Biology*: Published in affiliation with the American Zoo and Aquarium Association, 25(4), pp. 317–337. doi: 10.1002/zoo.20091.

Valdez J. W. (2021) 'Using Google Trends to Determine Current, Past, and Future Trends in the Reptile Pet Trade', *Animals*, 11, pp. 1–17. doi: 10.3390/ani11030676.

Warwick, C. et al. (2013) 'Assessing reptile welfare using behavioural criteria', *In Practice*, 35(3), pp. 123–131. doi: 10.1136/inp.f1197.

Warwick, C. et al. (2018) 'Guidelines for inspection of companion and commercial animal establishments', *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 151, pp. 1–21. doi: 10.3389/fvets.2018.00151.

Waterman, J. O. et al. (2021) 'Evaluating environmental enrichment methods in three zoo-housed Varanidae lizard species', *Journal of Zoological and Botanical Gardens*, 2(4), pp. 716–727. doi: 10.3390/jzbg2040051.

Webster, J. (2016) 'Animal welfare: Freedoms, dominions and “a life worth living”', *Animals*, 6(6), 35, pp. 1–6. doi: 10.3390/ani6060035.

Wells, D. L. (2009) 'Sensory stimulation as environmental enrichment for captive animals: A review', *Applied Animal Behaviour Science*, 118(1-2), pp. 1–11. doi: 10.1016/j.applanim.2009.01.002.

Wilkinson, S. L. (2015) 'Reptile wellness management', *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 18(2), pp. 281–304. doi: 10.1016/j.cvex.2015.01.001.

Zieliński, D. (2023) 'The Effect of Enrichment on Leopard Geckos (*Eublepharis macularius*) Housed in Two Different Maintenance Systems (Rack System vs. Terrarium)', *Animals*, 13(6). pp. 1–17 doi: 10.3390/ani13061111.

§ Praca wpłynęła do redakcji: 30.12.2023r.
Zrecenzowano: 15.01.2024r.
Przyjęto do druku: 20.01.2024r.

Natalia Kuczka, Agata Kiciak , Marek Kardas 

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Katedra Dietetyki, Zakład Technologii i Oceny Jakości Żywności
e-mail: techzyw@sum.edu.pl

JAKOŚĆ SENSORYCZNA MLEKA I JEGO ROŚLINNYCH SUBSTYTUTÓW A PREFERENCJE ŻYWIENIOWE WYBRANEJ GRUPY STUDENTÓW SENSORY QUALITY OF MILK AND ITS PLANT SUBSTITUTES IN RELATION TO THE DIETARY PREFERENCES OF A SELECTED GROUP OF STUDENTS

Dairy products and its plant-based substitutes belong to the group of food products that are essential in everyone's nutrition. Nowadays, plant-based substitutes for cow milk can be used as alternative products ingested on a daily basis, substituting animal products in the diet.

The main objective of the study was to assess product consumption preferences and to analyse the sensory quality of milk and its plant-based substitutes among students of Dietetics at the Medical University of Silesia in Katowice.

ABSTRACT

The study evaluated the intensity of the applied functional characteristics such as colour, fragrance, texture, appearance and taste. Among the research tools employed in the conducted study were: a proprietary evaluation card containing a five-point scale prepared on the basis of the Polish Standard. To assess preferences among participants of the study, a proprietary questionnaire, characterizing the surveyed group of respondents, was used.

The results of the sensory evaluation obtained by the five-point method revealed that those who took part in the research rated drinking milk (2% fat) the highest. Meanwhile, tiger nut vegetable drink scored the lowest of all studied food products rated by respondents. With regard to plant-based beverages, respondents demonstrated the greatest willingness to buy soy beverage. Based on the results, the majority of respondents more often chose milk of animal origin (2% fat). The group of respondents participating in the research declared that the most important factors that determine the choice of analysed products are: taste, energy and nutritional value, and the price of the product.

KEY WORDS: animal-derived milk, plant-based milk beverages.

Produkty mleczne oraz jego roślinne substytuty należą do grupy produktów spożywczych niezbędnych w odżywianiu każdego człowieka. Obecnie roślinne substytuty mleka krowiego, mogą być wykorzystane jako produkty alternatywne w codziennym żywieniu, zastępując w diecie produkty pochodzenia zwierzęcego.

Celem głównym badania była ocena preferencji w zakresie spożycia produktów i analiza jakości sensorycznej mleka oraz jego roślinnych substytutów wśród studentów kierunku Dietetyka Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

STRESZCZENIE

W badaniu oceniono intensywność cech użytkowych takich jak: barwa, zapach, konsystencja, wygląd oraz smak. Wykorzystano autorską kartę do oceny w skali pięciopunktowej, przygotowaną na podstawie Polskich Norm. W celu oceny preferencji wśród respondentów wykorzystano autorski kwestionariusz ankiety, charakteryzujący badaną grupę ankietowanych.

Uzyskane wyniki oceny sensorycznej metodą pięciopunktową wykazały, że osoby biorące udział w badaniu najwyżej oceniali mleko spożywcze (2% tłuszczu). Spośród wszystkich przebadanych produktów spożywczych napój roślinny z orzechów tygrysiich uzyskał najniższą liczbę punktów przyznawanych przez ankietowanych. Badani wśród ocenianych napojów roślinnych deklarowali najczęściej chęć zakupu napoju sojowego.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że większość respondentów częściej wybiera mleko pochodzenia zwierzęcego (2% tłuszczu). Grupa badanych zadeklarowała, że naj-

stotniejsze czynniki, decydujące o wyborze produktów to: smak, wartość energetyczna, odżywcza oraz cena produktu.

STRESZCZENIE

Ocena konsumentcka dotycząca intensywności wybranych cech sensorycznych dokonana za pomocą metody pięciopunktowej wykazała, że mleko zwierzęce (2% tłuszczu) zostało ocenione najwyżej spośród wszystkich produktów. Istotnym wyznacznikiem, którym kierują się konsumenci jest smak spożywanych produktów, który w głównej mierze decyduje o ich ponownym zakupie.

Rosnące zainteresowanie konsumentów analogami produktów zwierzęcych przyczyniło się do wzrostu spożycia napojów roślinnych. Mimo panującego sceptycyzmu społecznego w stosunku do produktów roślinnych, coraz częściej uznaje się je za cenną alternatywę w porównaniu z produktami pochodzenia zwierzęcego w codziennym żywieniu.

SŁOWA KLUCZOWE: mleko zwierzęce, napoje roślinne.

WPROWADZENIE

Corocznie konsumpcja mleka krowiego zwiększa się głównie w dynamicznie rozwijających się krajach. W Polsce od 2006 roku obserwowany jest stopniowy wzrost spożycia mleka oraz jego przetworów (Kowalska, 2014). Mleko spożywcze oraz przetwory mleczne zawierają wiele bogatych substancji odżywczych niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Mleko zwierzęce oraz produkty mleczne, odgrywają główną rolę w codziennym żywieniu człowieka, dlatego stanowią podstawowy surowiec w przemyśle mleczarskim (Hozyasz and Słowik, 2013). Wraz z nieustannym wzrostem zainteresowania konsumentów alternatywnym rynkiem roślinnym, również przemysł mleczarski zaczął intensywnie rozwijać się oraz promować szeroką gamę nowatorskich napojów roślinnych (Walther et al., 2022).

W grupie szerokiej gamy asortymentu produktów mleczarskich wyróżnia się analogi produktów zwierzęcych dostępnych na rynku krajowym. Alternatywy dla mleka zwierzęcego stają się dynamicznie rozwijającą grupą produktów spożywczych, a także napojów funkcjonalnych dostępnych na rynkach światowych (Fructuoso et al., 2021). Zdecydowanie większa liczba konsumentów decyduje się na roślinne substytuty mleka zwierzęcego ze względów medycznych oraz etycznych (Penha et al., 2021). Podczas wyboru roślinnych alternatyw ważna jest świadomość konsumentów oraz odpowiedni dobór wartości odżywczych, w celu zastąpienia mleka zwierzęcego roślinnymi substytutami w codziennym żywieniu (Mäkinen et al., 2016). W społeczeństwie panuje sceptycyzm co do walorów odżywczych mleka zwierzęcego, a napoju roślinnego. Niemniej jednak roślinne substytuty błędnie nazywane mlekiem roślinnym coraz częściej uważane są za cenną alternatywę, zastępując produkty pochodzenia zwierzęcego oraz uzupełnienie codziennego żywienia (Penha et al., 2021).

Mleko krowie stanowi mieszaninę składników o zróżnicowanych właściwościach funkcjonalnych oraz chemicznych. Dodatkowo należy do grupy produktów spożywczych, które dostarczają do organizmu ludzkiego niezbędne składniki pokarmowe takie jak: pełnowartościowe białka, frakcje tłuszczowe, cukry oraz źródła witamin i składników mineralnych (Szulc, 2012). Roślinne substytuty mleka krowiego, mogą być wykorzystane jako produkty alternatywne w codziennym żywieniu (Stobiecka and Wajs, 2019). Konsumenty, którzy unikają mleka ze względu na nietolerancję jego składników, alergię lub stosujący diety, które wykluczają produkty pochodzenia zwierzęcego, mogą zastąpić mleko napojami pochodzenia roślinnego (Dahiya and Nigam, 2023).

W literaturze często spotyka się takie określenia jak „napój mleczny” bądź „mleko roślinne”, dlatego organizacje mleczarskie dążą do tego, aby napoje roślinne nie były błędnie nazywane mlekiem. Według nich sformułowanie „mleko” powinno odnosić się tylko do mleka pochodzenia zwierzęcego, a nie jego alternatywy, jaką są napoje roślinne mlekopodobne inaczej nazywane roślinnymi zamiennikami mleka (Hozyasz and Słowik, 2013).

Szeroka gama napojów roślinnych, pozyskiwana jest poprzez ekstrakcję w wodzie surowca wyjściowego wraz z dodatkowymi składnikami, z których w dalszym etapie obróbki uzyskuje się napój roślinny gotowy do spożycia (Angelino et al., 2020). Wśród dostępnych surowców wymienia się zboża takie jak: ryż, orkisz, owies, kukurydza, pseudo-zboża np. amarantus lub komosa ryżowa (Angelino et al., 2020). Bogatą grupę surowców wyjściowych z których pozyskuje się napoje stanowią orzechy, wśród których wymienia się: orzechy laskowe, orzechy włoskie, migdały, pistacje oraz kokos (Silva et al., 2020).

Obecnie roślinne analogi mleka konwencjonalnego stają się alternatywą dla grupy społeczeństwa, która ze względów zdrowotnych lub etycznych nie spożywa mleka pochodzenia zwierzęcego (Zaręba and Ziarno, 2016). Na rynku analogów mleka obecnie dominuje napój sojowy, napój owsiany, napój kokosowy oraz napój konopny (Paul et al., 2020). Większość z nich wytwarzana jest podczas kontrolowanej fermentacji, która odpowiada za ich funkcjonalny skład bioaktywny. Główną ich zaletą w stosunku do mleka konwencjonalnego jest zdecydowanie mniejszy wkład pracy na jednostkę wyprodukowanego napoju roślinnego w porównaniu z produkcją mleka zwierzęcego (Paul et al., 2020). Rynek napojów roślinnych rozwija się bardzo dynamicznie. W sprzedaży dostępne są produkty w różnorodnych wariantach smakowych oraz napoje fortifikowane m. in. w wapń oraz witaminy z grupy B takie jak: kobalamina, ryboflawina, a także witaminę D, niezbędną dla organizmu człowieka (Walczak et al., 2017).

Przemysł spożywczy zapewnia szeroką gamę alternatyw dla mleka zwierzęcego, ze względu na zwiększające się potrzeby konsumentów związane z chęcią spożywania zdrowych, pożywnych produktów oraz zgodnych z formą etyczną (McClements and Grossmann, 2021). Dlatego produkty pochodzenia roślinnego są tworzone w celu naśladowania pożądanych właściwości funkcjonalnych, sensorycznych oraz fizykochemicznych prawdziwych produktów pochodzenia zwierzęcego. Wśród właściwości sensorycznych wymienia się: wygląd, smak, teksturę oraz okres trwałości (McClements and Grossmann, 2021). Mleko krowie oraz jego przetwory są ważnymi składnikami niezbędnymi w diecie każdego człowieka, jednak zaznajomienie się konsumentów z potencjalnymi zaletami i wadami mleka zarówno krowiego jak i napoju roślinnego może przyczyniać się do poprawy jakości produktów oraz zróżnicowania oferty w polskim przemyśle mleczarskim (Grossmann et al., 2021).

Niniejsze badanie miało na celu ocenę preferencji w zakresie spożycia produktów oraz analizę jakości sensorycznej mleka oraz jego roślinnych substytutów wśród studentów kierunku Dietetyka Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

METODA I MATERIAŁ

Materiał badawczy stanowiło mleko zwierzęce oraz 8 rodzajów napojów roślinnych. Wybrane napoje roślinne oraz mleko zwierzęce o zawartości tłuszczu 2% przygotowane do badań zostały przedstawione poniżej.



RYCINA 1. Produkty wykorzystane do badań analizy sensorycznej oraz oceny jakości.
Źródło: Fotografia autorska.

TABELA 1. Rodzaje produktów spożywczych zastosowanych w badaniach.

| Nazwa produktu zwierzęcego | Pochodzenie produktu zwierzęcego (firma, producent) |
|-------------------------------------|--|
| Mleko 2% tłuszczu | „Łaciate- samo mleko”, Polska |
| Nazwa produktu roślinnego | Pochodzenie produktu roślinnego (firma, producent) |
| Napój roślinny sojowy | „Joya”, bez cukru, Austria |
| Napój roślinny z kaszy jaglanej | „Natumi”, bez glutenu, bez laktozy, Niemcy |
| Napój roślinny orkiszowy | „Natumi”, bez cukru, bez laktozy, Niemcy |
| Napój roślinny gryczany | „Natumi”, bez glutenu, bez laktozy, Niemcy |
| Napój roślinny kokosowy | „Joya”, bez cukru, Austria |
| Napój roślinny migdałowy | „Joya”, bez cukru, niska zawartość tłuszczu, Austria |
| Napój roślinny z orzechów laskowych | „Cocomil”, bez cukru, Hiszpania |
| Napój roślinny z orzechów tygrysi | „Cocomil”, bez cukru, Hiszpania |

Badania zrealizowano w pracowni analizy sensorycznej Katedry Dietetyki, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach na Wydziale Zdrowia Publicznego w Bytomiu. Pracownia, w której przeprowadzone zostały badania spełniała wymagania oraz założenia normy PN-EN ISO 8589:2010 Analiza sensoryczna. Ogólne wytyczne dotyczące projektowania pracowni analizy sensorycznej (PN-EN ISO 8589:2010 Analiza sensoryczna. Ogólne wytyczne dotyczące projektowania pracowni analizy sensorycznej).



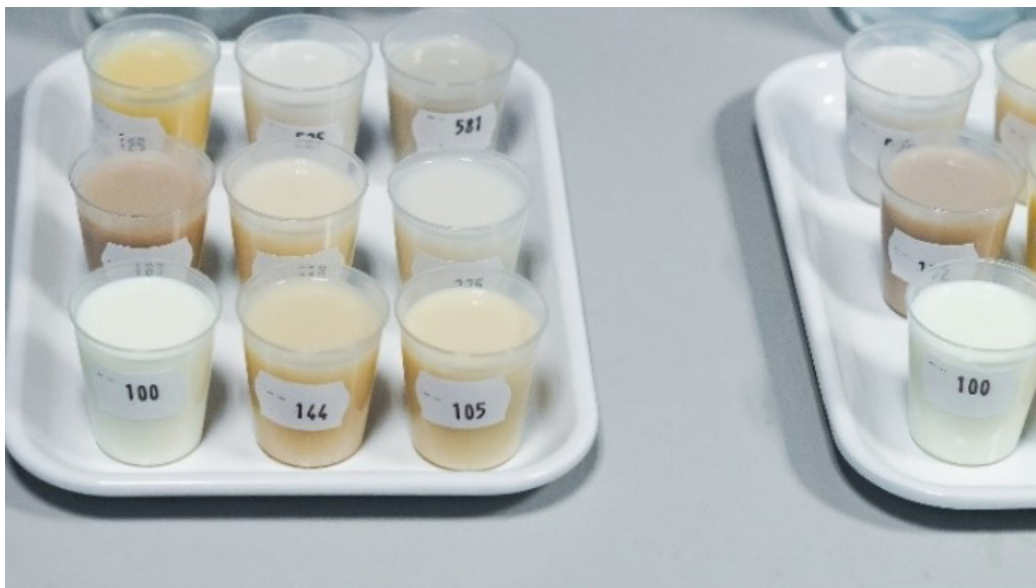
RYCINA 2. Materiał badawczy stanowiący mleko oraz jego roślinne substytuty.

Źródło: Fotografia autorska.

Mleko oraz jego roślinne zamienniki zostały zakupione w supermarkecie oraz sklepie internetowym na terenie województwa śląskiego w 2021 roku. Analizy sensorycznej produktów w części analitycznej badania dokonywały zespoły 5 lub 6 osobowe studentów studiów magisterskich, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Odpowiednio przygotowana pracownia posłużyła dokonaniu analizy sensorycznej wybranych produktów. Badania zostały przeprowadzone w miesiącu grudniu 2021 roku.

W trakcie przeprowadzanych badań została oceniona intensywność badanych cech użytkowych takich jak: barwa, zapach, konsystencja, wygląd oraz smak. Posłużyła temu autorska karta do oceny w skali pięciopunktowej (5 – bardzo dobra jakość produktu, 1 – dyskwalifikująca jakość badanego produktu) oparta na

podstawie Polskich Norm PN – ISO 22935 – 1 Analiza Sensoryczna, Część 1: Ogólne wytyczne rekrutacji, wyboru, szkolenia i monitorowania oceniających (PN- ISO 22935-1 Mleko i przetwory mleczne. Analiza sensoryczna. Część 1: Ogólne wytyczne rekrutacji, wyboru, szkolenia i monitorowania oceniających).



RYCINA 3. Przygotowany materiał badawczy gotowy do przeprowadzenia analizy.
Źródło: Fotografia autorska.

Każda osoba, biorąca udział w ocenie otrzymała 9 zakodowanych próbek, które zawierały około 25 ml płynu oraz wodę mineralną, niegazowaną w ilości około 80 ml. Dodatkowo oceniający otrzymali karty z wymienionymi wyróżnikami jakości dla wszystkich badanych cech oraz arkusz służący do oceny sensorycznej badanych próbek. Dla każdej badanej cechy określono współczynnik ważkości przez który pomnożone zostały przyznane przez ankietowanych wartości liczbowe. Intensywność badanych cech została oceniona przez 54 studentów Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach kierunku Dietetyka studiów magisterskich stacjonarnych (52 kobiety i 2 mężczyzn). Grupę badaną stanowiły osoby w wieku od 22 do 26 lat.

Drugi element badań stanowiła ocena preferencji oraz zachowań żywieniowych dotycząca spożycia mleka i jego roślinnych substytutów wśród studentów kierunku Dietetyka Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. W tym celu został opracowany autorski kwestionariusz ankiety, składający się z dwóch części.

W pierwszej części zostały zawarte pytania, które miały na celu scharakteryzować badaną grupę ankietowanych pod względem płci, wieku, miejsca zamieszkania oraz rodzaju gospodarstwa domowego. Część druga kwestionariusza zawierała 10 pytań zamkniętych jednokrotnego wyboru, dotyczących preferencji oraz zachowań żywieniowych konsumentów spożywających mleko oraz jego roślinne substytuty. Łącznie kwestionariusz ankiety wypełniło 54 studentów (52 kobiety, 2 mężczyzn). Przygotowana ankieta była anonimowa, a osoby biorące udział w prowadzonym badaniu zostały zapoznane z jego celem, metodą prowadzonych badań oraz wyraziły zgodę na uczestnictwo w badaniu.

Wszystkie uzyskane wyniki skatalogowano oraz dokonano ich analizy w programie Microsoft 365 Excel 2022 oraz Statistica firmy StatSoft.

WYNIKI

Uzyskane wyniki oceny sensorycznej metodą pięciopunktową wykazały, że osoby biorące udział w badaniu najwyżej oceniali mleko spożywcze 2% tłuszczu ($Me=5,0$). Spośród wszystkich przebadanych produktów spożywczych napój roślinny z orzechów tygrysiich uzyskał najniższą liczbę punktów przyznawanych przez respondentów ($Me=3,5$).

Zdecydowana większość ankietowanych częściej wybierała mleko pochodzenia zwierzęcego 2% tłuszczu (41 respondentów), niż napoje pochodzenia roślinnego (13 respondentów). Dane ilustruje rycina 4.

Ankietowani na pytanie dotyczące powodów, dla których kupują napoje roślinne najczęściej wskazywali odpowiedź: „ze względu na walory smakowe produktu” (20 osób). Mniej liczne grupy respondentów wskazały, że kupują roślinne zamienniki ze względu na zalecenia dietetyczne/lekarskie lub wartość

TABELA 2. Rodzaje produktów spożywczych zastosowanych w badaniach.

| Produkt | Kod próby | Wyróżnik jakości | IC | [n] | \bar{x} | SD | Me | $X_{\min} \div X_{\max}$ |
|-------------------------------------|-----------|---------------------|----------|-----------|-------------|-------------|-------------|--------------------------|
| Mleko spożywcze 2% tłuszczu | 100 | barwa | 0,1 | 54 | 0,49 | 0,06 | 0,50 | 0,10÷0,50 |
| | | zapach | 0,25 | 54 | 1,09 | 0,22 | 1,25 | 0,25÷1,25 |
| | | konsystencja | 0,15 | 54 | 0,73 | 0,09 | 0,75 | 0,15÷0,75 |
| | | wygląd | 0,15 | 54 | 0,73 | 0,10 | 0,75 | 0,15÷0,75 |
| | | smak | 0,35 | 54 | 1,60 | 0,28 | 1,75 | 0,35÷1,75 |
| | | Suma punktów | 1 | 54 | 4,63 | 0,74 | 5,0 | 1,0÷5,0 |
| Napój roślinny sojowy | 105 | barwa | 0,1 | 54 | 0,45 | 0,09 | 0,50 | 0,20÷0,50 |
| | | zapach | 0,25 | 54 | 1,00 | 0,24 | 1,00 | 0,25÷1,25 |
| | | konsystencja | 0,15 | 54 | 0,71 | 0,10 | 0,75 | 0,30÷0,75 |
| | | wygląd | 0,15 | 54 | 0,68 | 0,12 | 0,75 | 0,30÷0,75 |
| | | smak | 0,35 | 54 | 1,51 | 0,30 | 1,58 | 0,35÷1,75 |
| | | Suma punktów | 1 | 54 | 4,34 | 0,85 | 4,58 | 1,40÷5,0 |
| Napój roślinny z kaszy jaglanej | 125 | barwa | 0,1 | 54 | 0,42 | 0,10 | 0,45 | 0,10÷0,50 |
| | | zapach | 0,25 | 54 | 1,00 | 0,29 | 1,00 | 0,25÷1,25 |
| | | konsystencja | 0,15 | 54 | 0,68 | 0,10 | 0,75 | 0,30÷0,75 |
| | | wygląd | 0,15 | 54 | 0,58 | 0,16 | 0,60 | 0,15÷0,75 |
| | | smak | 0,35 | 54 | 1,45 | 0,46 | 1,75 | 0,35÷1,75 |
| | | Suma punktów | 1 | 54 | 4,12 | 1,11 | 4,55 | 1,15÷5,0 |
| Napój roślinny orkiszowy | 144 | barwa | 0,1 | 54 | 0,41 | 0,10 | 0,40 | 0,20÷0,50 |
| | | zapach | 0,25 | 54 | 0,97 | 0,22 | 1,00 | 0,50÷1,25 |
| | | konsystencja | 0,15 | 54 | 0,66 | 0,12 | 0,75 | 0,30÷0,75 |
| | | wygląd | 0,15 | 54 | 0,58 | 0,14 | 0,60 | 0,30÷0,75 |
| | | smak | 0,35 | 54 | 1,37 | 0,41 | 1,40 | 0,35÷1,75 |
| | | Suma punktów | 1 | 54 | 3,99 | 0,99 | 4,15 | 1,65÷5,0 |
| Napój roślinny gryczany | 192 | barwa | 0,1 | 54 | 0,37 | 0,16 | 0,50 | 0,10÷0,50 |
| | | zapach | 0,25 | 54 | 0,89 | 0,35 | 1,00 | 0,25÷1,25 |
| | | konsystencja | 0,15 | 54 | 0,64 | 0,15 | 0,75 | 0,15÷0,75 |
| | | wygląd | 0,15 | 54 | 0,57 | 0,19 | 0,60 | 0,15÷0,75 |
| | | smak | 0,35 | 54 | 1,36 | 0,47 | 1,75 | 0,35÷1,75 |
| | | Suma punktów | 1 | 54 | 3,83 | 1,33 | 4,60 | 1,0÷5,0 |
| Napój roślinny kokosowy | 275 | barwa | 0,1 | 54 | 0,45 | 0,09 | 0,50 | 0,10÷0,50 |
| | | zapach | 0,25 | 54 | 1,12 | 0,19 | 1,25 | 0,50÷1,25 |
| | | konsystencja | 0,15 | 54 | 0,65 | 0,14 | 0,75 | 0,30÷0,75 |
| | | wygląd | 0,15 | 54 | 0,61 | 0,17 | 0,68 | 0,15÷0,75 |
| | | smak | 0,35 | 54 | 1,34 | 0,42 | 1,40 | 0,35÷1,75 |
| | | Suma punktów | 1 | 54 | 4,16 | 1,01 | 4,58 | 1,40÷5,0 |
| Napój roślinny migdałowy | 310 | barwa | 0,1 | 54 | 0,45 | 0,08 | 0,50 | 0,20÷0,50 |
| | | zapach | 0,25 | 54 | 1,01 | 0,24 | 1,00 | 0,25÷1,25 |
| | | konsystencja | 0,15 | 54 | 0,69 | 0,10 | 0,75 | 0,45÷0,75 |
| | | wygląd | 0,15 | 54 | 0,69 | 0,10 | 0,75 | 0,45÷0,75 |
| | | smak | 0,35 | 54 | 1,23 | 0,42 | 1,40 | 0,35÷1,75 |
| | | Suma punktów | 1 | 54 | 4,07 | 0,95 | 4,40 | 1,70÷5,0 |
| Napój roślinny z orzechów laskowych | 525 | barwa | 0,1 | 54 | 0,45 | 0,09 | 0,50 | 0,10÷0,50 |
| | | zapach | 0,25 | 54 | 1,00 | 0,26 | 1,00 | 0,25÷1,25 |
| | | konsystencja | 0,15 | 54 | 0,66 | 0,15 | 0,75 | 0,30÷0,75 |
| | | wygląd | 0,15 | 54 | 0,61 | 0,15 | 0,60 | 0,15÷0,75 |
| | | smak | 0,35 | 54 | 1,29 | 0,50 | 1,40 | 0,35÷1,75 |
| | | Suma punktów | 1 | 54 | 4,01 | 1,15 | 4,25 | 1,15÷5,0 |
| Napój roślinny z orzechów tygrysich | 581 | barwa | 0,1 | 54 | 0,36 | 0,14 | 0,40 | 0,10÷0,50 |
| | | zapach | 0,25 | 54 | 0,88 | 0,26 | 1,00 | 0,25÷1,25 |
| | | konsystencja | 0,15 | 54 | 0,54 | 0,21 | 0,60 | 0,15÷0,75 |
| | | wygląd | 0,15 | 54 | 0,48 | 0,19 | 0,45 | 0,15÷0,75 |
| | | smak | 0,35 | 54 | 1,06 | 0,56 | 1,05 | 0,35÷1,75 |
| | | Suma punktów | 1 | 54 | 3,3 | 1,4 | 3,5 | 1,0÷5,0 |

Legenda:

IC – współczynnik ważkości (ang. Importance Coefficient)

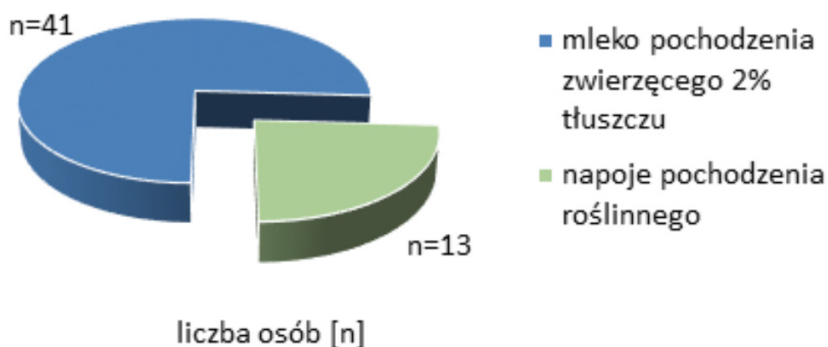
 \bar{x} – symbol średniej arytmetycznej

SD – odchylenie standardowe

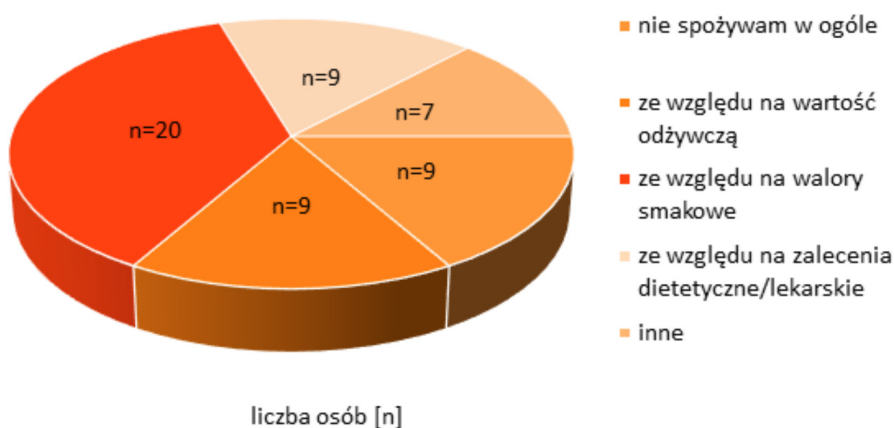
[n] – liczebność badanej

zbiorowości

Me – symbol mediany



RYCINA 4. Rodzaj najczęściej wybieranych produktów spożywczych.



RYCINA 5. Zakup napojów roślinnych uwzględniający potrzeby konsumentów.

TABELA 3. Ocena wyróżników jakości badanych produktów.

| ZNACZENIE | WYRÓŻNIKI JAKOŚCI PRODUKTÓW | | | | | | | | | |
|--------------------|-----------------------------|------|-------|------|------------|------|---------|------|------|------|
| | Cena | | Marka | | Opakowanie | | Energia | | Smak | |
| | [n] | [%] | [n] | [%] | [n] | [%] | [n] | [%] | [n] | [%] |
| małe | 2 | 3,7 | 16 | 29,6 | 9 | 16,7 | 5 | 9,3 | 0 | 0,0 |
| średnie | 17 | 31,5 | 24 | 44,4 | 21 | 38,9 | 9 | 16,7 | 0 | 0,0 |
| duże | 20 | 37,0 | 11 | 20,4 | 20 | 37,0 | 23 | 42,6 | 7 | 13,0 |
| bardzo duże | 15 | 27,8 | 3 | 5,6 | 4 | 7,4 | 17 | 31,5 | 47 | 87,0 |

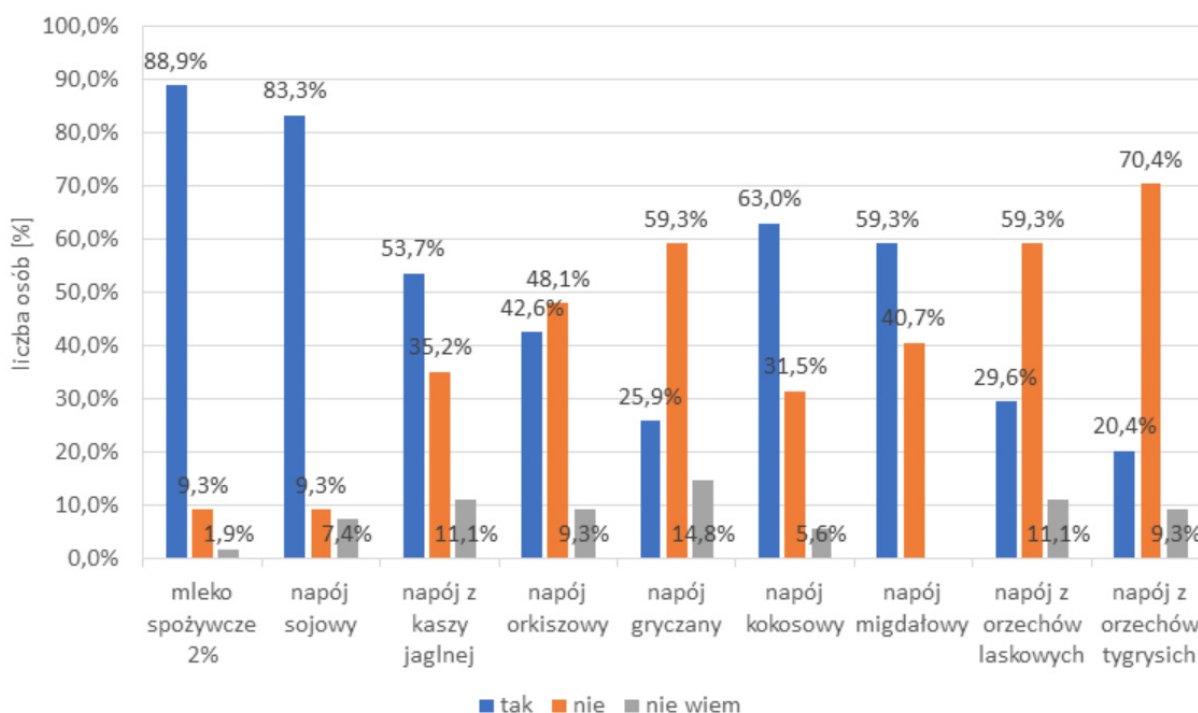
Legenda:

Opakowanie – wielkość opakowania

Energia – wartość energetyczna, odżywcza

odżywcza.

Udzielając odpowiedzi na pytanie jakimi wyznacznikami kierują się respondenci przy wyborze mleka lub napoju roślinnego grupa badanych zadeklarowała, że najistotniejsze czynniki, które decydują o wyborze analizowanych produktów to: smak (87%), wartość energetyczna, odżywcza (43%) oraz cena produktu (37%). Wszystkie uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 3.



RYCINA 6. Deklaracja chęci ponownego zakupu produktów spożywczych.

Odpowiedzi przeczącej udzieliło około 70% ankietowanych dotyczącej ponownego zakupu badanych produktów spożywczych w przypadku napoju z orzechów tygrysi. Ankietowani najwyższą chęć zakupu wśród napojów roślinnych wykazali wobec napoju sojowego, takiej odpowiedzi udzieliło około 83% respondentów.

W grupie badanej odpowiedzi „tak” udzieliło około 90% respondentów dla mleka spożywczego 2% tłuszczu. Dane na temat deklaracji chęci ponownego zakupu przebadanych produktów spożywczych ilustruje rycina 6.

WNIOSKI

Ocena konsumentka dotycząca intensywności wybranych cech sensorycznych dokonana za pomocą metody pięciopunktowej wykazała, że najwyższej spośród wszystkich przebadanych produktów zostało ocenione mleko zwierzęce 2% tłuszczu, natomiast napój z orzechów tygrysi uzyskał najniższą liczbę punktów przyznawanych przez respondentów.

Badana grupa studentów preferowała częstsze spożywanie mleka pochodzenia zwierzęcego niż napojów roślinnych. Studenci kierunku Dietetyka Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wybierali napoje roślinne najczęściej ze względu na ich walory smakowe. Wybór mleka zwierzęcego lub napojów roślinnych przez konsumentów w głównej mierze zależał od ich własnych preferencji żywieniowych. Zdecydowana większość respondentów zadeklarowała, że smak kupowanych produktów spożywczych stanowi bardzo istotny wyróżnik jakości. Najlichniesza grupa respondentów dokonałaby ponownego zakupu mleka spożywczego 2% tłuszczu oraz napoju sojowego. Zdecydowana większość ankietowanych nie zakupiłaby napoju roślinnego z orzechów tygrysi, który nigdy wcześniej nie był przez badanych spożywany.

LITERATURA

Angelino, D. et al. (2020) ‘Nutritional Quality of Plant-Based Drinks Sold in Italy: The Food Labelling of Italian Products (FLIP) Study’, *Foods*, 9 (5) pp. 682. doi:10.3390/foods9050682.

Benedetti Penha, C. et al. (2021) ‘Plant-based beverages: Ecofriendly technologies in the production proces’, *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. doi:10.1016/j.ifset.2021.102760.

- Dahiya, D. and Nigam, P. S. (2023) 'Nutraceuticals Prepared with Specific Strains of Probiotics for Supplementing Gut Microbiota in Hosts Allergic to Certain Foods or Their Additives', 30;15(13):2979. doi: 10.3390/nu15132979.
- Fructuoso, I. et al. (2021) 'An Overview on Nutritional Aspects of Plant-Based Beverages Used as Substitutes for Cow's Milk', *Nutrients*, 30;13(8), pp. 2650. doi: 10.3390/nu13082650.
- Grossmann, L. et al. (2021) 'Standardized methods for testing the quality attributes of plant-based foods: Milk and cream alternatives', *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 20 (2), pp. 2206-2233. doi: 10.1111/1541-4337.12718.
- Hozyasz, K. K. and Słowik, M. (2013) 'Mleka inne niż ogólnodostępne krowie – argumenty za i przeciw', *Przegląd Gastroenterologiczny*, 8 (2), pp. 98-107. doi: 10.5114/pg.2013.34835.
- Kowalska, A. (2014) 'Mleko i przetwory mleczne w diecie studentów Uniwersytetu Ekonomicznego we Wrocławiu', *Roczniki Naukowe Stowarzyszenia Ekonomistów Rolnictwa i Agrobiznesu, Uniwersytet Ekonomiczny we Wrocławiu*, 16 (1), pp. 111-116.
- Mäkinen, O. E. et al. (2016) 'Foods for Special Dietary Needs: Non-dairy Plant-based Milk Substitutes and Fermented Dairy-type Products', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56 (3), pp. 339-349. doi:10.1080/10408398.2012.761950.
- McClements, D. J. (2019) 'Plant-based Milks: A Review of the Science Underpinning Their Design, Fabrication, and Performance', *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18, pp. 2047–2067. doi: 10.1111/1541-4337.12505.
- McClements, D. J. and Grossmann, L. (2021) 'The science of plant-based foods: Constructing next-generation meat, fish, milk, and egg analogs', *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 20 (4), pp. 4049-4100. doi:10.1111/1541-4337.12771.
- Paul, A. A. (2020) 'Milk Analog: Plant based alternatives to conventional milk, production, potential and health concerns', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60 (18), pp. 3005-3023. doi: 10.1080/10408398.2019.1674243.
- Silva, A. R. A. (2020) 'Health issues and technological aspects of plant-based alternative milk', *Food Research International*, 131, pp. 108972. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108972.
- Stobiecka, M. and Wajs, J. (2019) 'Roślinne substytuty produktów mlecznych najczęściej dostępne na rynku krajowym', *Postępy Techniki Przetwórstwa Spożywczego*, 73(10), pp. 46-50.
- Szulc, T. (2012) 'Tajemnice mleka', Wrocław: Wydawnictwo Uniwersytetu Przyrodniczego Wrocławiu.
- Walczak, Z. et al. (2017) 'Napoje roślinne mlekopodobne-charakterystyka i analiza dostępności w Polsce', *Przemysł spożywczy*, 71 (10), pp. 14-18, doi:10.15199/65.2017.10.3.
- Walther, B. (2022) 'Comparison of nutritional composition between plant-based drinks and cow's milk', *Frontiers in Nutrition*, 28:9:988707. doi: 10.3389/fnut.2022.988707.
- Zaręba, D. and Ziarno, M. (2016) 'Alternatywa dla mleka – napoje roślinne, a mleko', *Forum Mleczarskie Biznes*, 23(1).
- PN-EN ISO 8589:2010 Analiza sensoryczna. Ogólne wytyczne dotyczące projektowania pracowni analizy sensorycznej.

PN-ISO 22935-1 Mleko i przetwory mleczne. Analiza sensoryczna. Część 1: Ogólne wytyczne rekrutacji, wyboru, szkolenia i monitorowania oceniających.

§ Praca wpłynęła do redakcji: 02.01.2024r.

Zrecenzowano: 31.01.2024r.

Przyjęto do druku: 01.02.2024r.

Agata Majecka¹ , Adrianna Winnicka² 

Uniwersytet Łódzki, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Katedra Biochemii Ogólnej, ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź, Polska

¹Instytut Biofizyki

²Instytut Biochemii

e-mail: agata.majecka@edu.uni.lodz.pl, adrianna.winnicka@edu.uni.lodz.pl

OBIECUJĄCE CELE MOLEKULARNE W TERAPII RAKA JAJNIKA

PROMISING MOLECULAR TARGETS IN OVARIAN CANCER THERAPY

ABSTRACT

Ovarian cancer is a disease with a high mortality rate among women and standard therapies do not guarantee complete recovery. More than 70% of patients diagnosed with ovarian cancer experience recurrence of the disease, which is most often characterized by a very high mortality rate and most patients do not survive longer than 24 months since the time of recurrence. New treatment approaches which are under development include therapies that target proteins that are overexpressed in ovarian cancer. The article describes three of such proteins: MSLN, FR α and NaPi2b. MSLN is a glycoprotein that under normal conditions, is expressed only in mesothelial cells, but despite numerous studies, its physiological function is unclear. However, its role in the pathogenesis of ovarian cancer has been demonstrated, e.g. by binding to MUC16/CA-125. Currently, the greatest potential is associated with ADC drugs, e.g. Anetumab ravtansine, which is currently undergoing clinical trials. FR α is a folate and folic acid receptor. Importantly, from the point of view of drug delivery, it mediates transport by endocytosis. This property allowed the creation of drugs conjugated with folic acid, e.g. Vintafolide, which binds to FR α and is then transported inside the endosome, where the drug is activated and released. Many studies focus on the use of FR α in anticancer therapy, but so far, the only solution approved is an ADC drug - Mirvetuximab soravtansine. NaPi2b is a transporter of inorganic phosphorus into the cell. Proposed explanation for its role in cancer development is upregulation of expression of CDK4, CDK6 and D1 cyclin. Clinical trials are currently carried out to create drugs conjugated with the anti-NaPi2b antibody in the treatment of ovarian cancer.

KEY WORDS: MSLN; FR α ; NaPi2b; ovarian cancer; targeted drug delivery.

STRESZCZENIE

Rak jajnika jest chorobą cechującą się wysokim odsetkiem śmiertelności wśród kobiet, a standardowe terapie nie gwarantują całkowitego wyleczenia. U ponad 70% pacjentek z rozpoznaniem rakiem jajnika dochodzi do wznowy choroby, którą najczęściej cechuje bardzo wysoki odsetek śmiertelności, a większość pacjentek nie przeżywa dłużej niż 24 miesiące od czasu wystąpienia nawrotu. Nowe podejścia leczenia obejmują wykorzystanie terapii celowanych, które skierowane są wobec białek ulegających nadekspresji w nowotworze jajnika. W artykule opisano 3 takie białka: MSLN, FR α i NaPi2b. MSLN jest glikoproteiną, która w prawidłowych warunkach ulega ekspresji tylko w komórkach mezotelialnych, jednak pomimo licznych badań jego funkcja w organizmie nie jest jednoznaczna. Wykazano jednak jego rolę w patogenezie raka jajnika np. poprzez wiązanie z MUC16/CA-125. Aktualnie największy potencjał wiąże się z lekami typu ADC np. anetumab ravtansine, który obecnie podlega badaniom klinicznym. FR α jest receptorem folianów i kwasu foliowego. Co ważne, z punktu widzenia dostarczania leków, przeprowadza on transport na drodze endocytozy. Właściwość ta pozwoliła na stworzenie

potencjalnych leków sprzężonych z kwasem foliowym np. Vintafolidu, który przyłącza się do FR α . Następnie ulega transportowi w endosomie, w którym następuje aktywacja i uwolnienie leku. Trwa obecnie wiele badań nad wykorzystaniem FR α w terapii przeciwnowotworowej, jednak jak do tej pory, jedynym wprowadzonym rozwiązaniem jest lek typu ADC - Mirvetuksymab sorawtanzyiny. NaPi2b jest transporterem nieorganicznego fosforu do komórki. Jednym z wyjaśnień, dlaczego jego ekspresja wzrasta w komórkach nowotworowych jest jego stymulacja ekspresji CDK4, CDK6 oraz cykliny D1. Co więcej, wykazano, że NaPi2b wykazuje swoje działanie onkogenne poprzez szlak PTEN/AKT/FOXO3a. Obecnie trwają próby kliniczne nad stworzeniem leków sprzężonych z przeciwciałem ant-NaPi2b w terapii nowotworów jajnika.

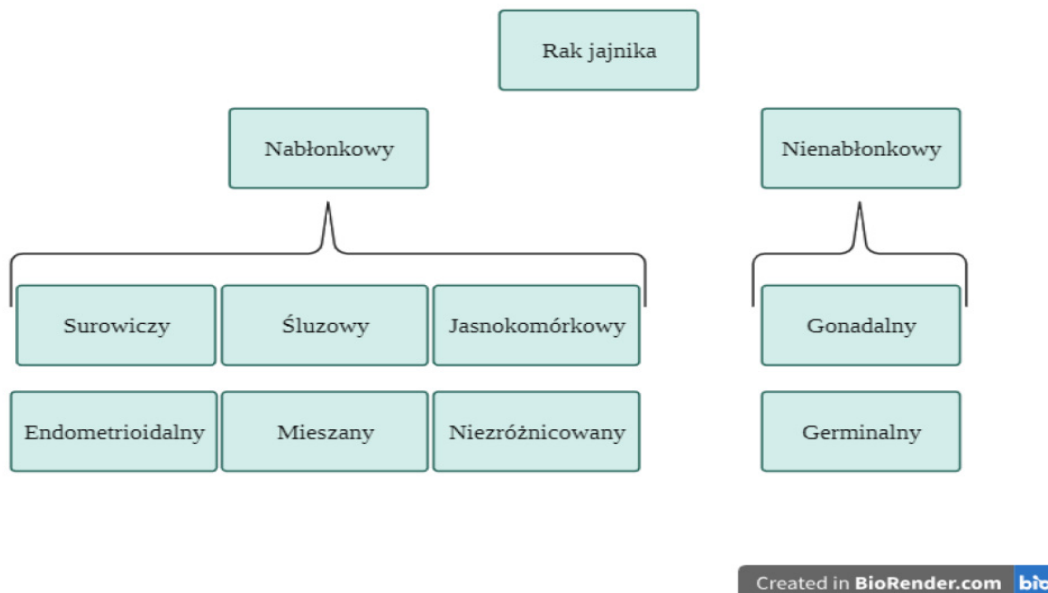
SŁOWA KLUCZOWE: MSLN; FR α ; NaPi2b; rak jajnika; terapia celowana.

WPROWADZENIE

Rak jajnika (ang. Ovarian Cancer, OC) znajduje się na siódmym miejscu wśród najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet i ósmym pod względem śmiertelności na całym świecie (Momenimovahed et al., 2019). Według danych w 2020 roku liczba zachorowań wynosiła 313 959 przypadków, natomiast śmiertelność oscylowała na poziomie 207 252 osób w ciągu roku. Ponadto, OC stanowił 1,6% wszystkich wykrytych nowotworów u kobiet (Sung et al., 2021). Niestety, liczba nowych przypadków wciąż rośnie. Szacuje się, iż w 2040 roku, liczba zachorowań oraz śmiertelność na całym świecie może wynosić 428 000 oraz 307 000, kolejno (Cabasag et al., 2022). Obecnie, ryzyko zachorowania na przełomie całego życia w skali całego świata wynosi u kobiet 2,7% (Momenimovahed et al., 2019).

OC należy do heterogennej grupy chorób o zróżnicowanym obrazie klinicznym oraz rokowaniu (Kossai et al., 2017; Torre et al., 2018). W momencie diagnostyki ponad 90% przypadków stanowią OC pochodzenia nabłonkowego (ang. Epithelial Ovary Cancer, EOC), natomiast pozostałe są pochodzenia nienabłonkowego (Torre et al., 2018). Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) dzieli EOC na następujące typy histologiczne: surowiczy (70%), endometrioidalny (9-11%), jasnokomórkowy (12-13%), śluzowy (3%), mieszany (6%) i niezróżnicowany (5%) (Kurman and World Health Organization, 2014) (Rysunek 1). W 2004 roku zaproponowano dualistyczny model kancerogenezy, w którym OC został podzielony na dwa odrębne typy – typ I oraz typ II (Shih and Kurman, 2004). Dokładna charakterystyka została przedstawiona w tabeli 1.

Standardowa terapia OC obejmuje postępowanie skojarzone, leczenie chirurgiczne jak i chemioterapię (Armstrong et al., 2021). Wybór metody leczenia OC zależy od stopnia zaawansowania oraz ogólnego stanu pacjentki (Susman, 2011). W chemioterapii pierwszego rzutu wykorzystuje się głównie związki platyny w skojarzeniu z taksanami podawane dożylnie w odstępach 3 tygodniowych (Markman, 2003; Armstrong et al., 2021). Aczkolwiek, oprócz wymienionych związków FDA (Agencja Żywności i Leków) zatwierdziło również inne związki w terapii OC. Są to między innymi doksorubicyna, gemcytabina, irinotecan, etopozyd oraz 5-fluorouracyl (Pfisterer et al., 2006; Sehouli et al., 2009; Larson et al., 2013; Lisio et al., 2019). Mimo iż, większość typów OC są wrażliwe na stosowaną chemioterapię, dane wskazują, iż u około 70% pacjentek dochodzi do wznowy choroby nowotworowej, prowadząc ostatecznie do śmierci. Do głównych przyczyn wystąpienia tego zjawiska należą oporność na chemioterapię oraz brak skuteczności standardowego leczenia (Ogundipe et al., 2023). Niestety próby leczenia wznowy nie należą do prostych. Nawrotowy rak jajnika jest chorobą przewlekłą a leczenie rzadko prowadzi do wyleczenia. Co więcej, większość pacjentek nie przeżywa dłużej niż 24 miesiące od czasu wystąpienia nawrotu (Kwolek et al., 2023). Dotychczasowe strategie leczenia opierają się na zastosowaniu pojedynczych chemioterapeutyków (paklitaksel, liposomalna pegylowana doksorubicyna (PLD), topotekan, gemcytabina) bądź na schematach wielolekowych takich jak cyklofosfamid/doksorubicyna i gemcytabina/cisplatyna (Ogundipe et al., 2023). Dodatkowo oprócz chemioterapii, w leczeniu OC stosuje się również terapie celowane z wykorzystaniem bewacyzumabu (Haunschild and Tewari, 2020) oraz inhibitorów polimerazy poli (PARP) (Papa et al., 2016). Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (Mabuchi et al., 2008). Włączany jest on dodatkowo jako 3 środek do standardowej terapii u kobiet ze znacznym ryzykiem progresji (Armstrong et al., 2021). Z kolei, inhibitor PARP (olaparyb, rukaparib i nira-



RYSUNEK 1. Klasyfikacja raka jajnika.
Ilustrację wykonano za pomocą oprogramowania BioRender.

TABELA 1. Charakterystyka nowotworów typu I i II. Na podstawie (Jones et al., 2010; Shih and Kurman, 2004; Senturk et al., 2010; Ahmed et al., 2010).

| Typ 1 (raki dobrze zróżnicowane - low grade) | Typ 2 (raki niskozróżnicowane - high grade) |
|---|--|
| surowicze (LG-SOC), endometrialne, jasnokomórkowe oraz śluzowe | niskozróżnicowane raki surowicze (ang. high-grade serous ovarian cancer, HG-SOC), niskozróżnicowane raki endometrioidalne (ang. high grade endometrioid carcinoma), mięsakoraki i raki niezróżnicowane (ang. undifferentiated) |
| Mutacje w genach <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>ERBB2</i> , <i>PTEN</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>ARID1A</i> oraz <i>PPP2R1A</i> Brak mutacji w genie <i>TP53</i> | Mutacje w genie <i>TP53</i> Inaktywacje w genach <i>BRCA</i> |
| Powstają ze zmian prekursorowych takich jak nowotwory graniczne (ang. serous borderline tumors) czy endometrioza | Większość powstaje ze zmian nowotworowych (STIC) obecnych w dystalnej części jajowodu |
| Diagnozowane we wczesnym etapie | Diagnozowane w zaawansowanych stopniach (III i IV) |
| Wolny wzrost | Szybki wzrost |
| Rokowanie dobre (oprócz raka jasnokomórkowego) | Rokowanie złe |

paryb) stosowany jest w przypadku nawrotowego raka jajnika ze stwierdzonymi mutacjami w genie *BRCA1/2* (Audeh et al., 2010). Mechanizm działania inhibitora PARP polega na blokowaniu centrum katalitycznego PARP, w konsekwencji prowadząc do cytotoksyczności i śmierci komórek nowotworowych (Xie et al., 2020).

Wymienione terapie ukierunkowane mają niestety swoje wady. Badania wykazały, iż stosowanie inhibitorów PARP, owszem poprawia przeżycie wolne od progresji, ale nie całkowite przeżycie. Co więcej, jego stosowanie wraz z chemioterapią na bazie platyny może prowadzić do hemotoksyczności, powodując jego ograniczone zastosowanie (Ogundipe et al., 2023). Z drugiej strony, bewacyzumab wykazuje działania toksyczne takie jak opóźnione gojenie się ran, nadciśnienie czy też perforację jelit (Kwolek et al., 2023).

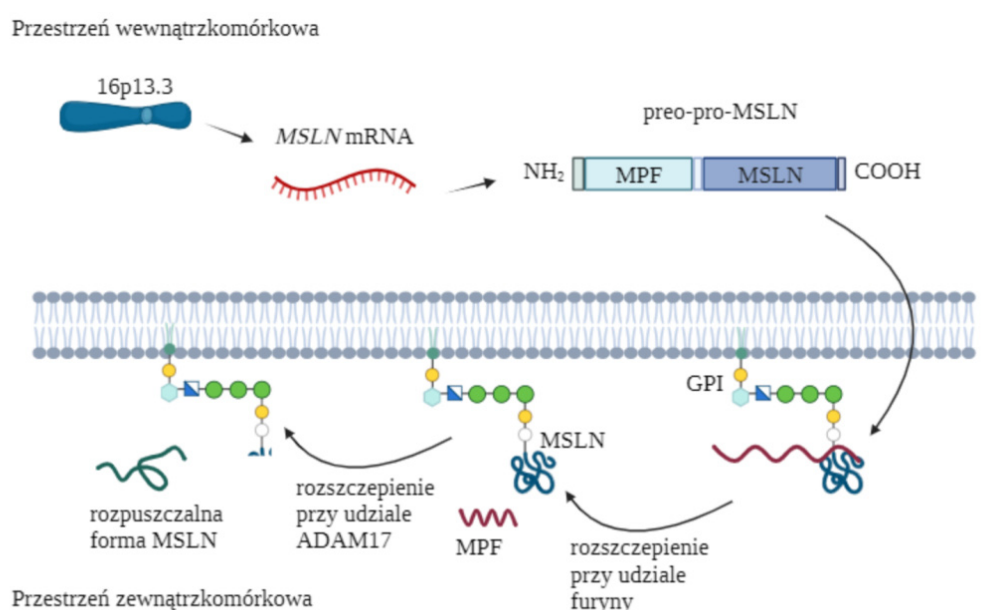
Dostępne metody leczenia rzadko umożliwiają całkowite wyleczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, coraz więcej uwagi skupia się na znalezieniu nowych terapii celowanych, które byłyby ukierunkowane na hamowaniu konkretnych szlaków sygnałowych w komórkach nowotworowych. Dlatego, w niniejszym artykule przeglądowym skupiono się na FOLR α , NaPi2b oraz MSLN, nad którymi prowadzone są zaawansowane prace badawcze, a uzyskane wyniki są obiecujące.

W celu uzyskania informacji przeprowadzono przegląd literaturowy bazy Pubmed, skupiając się na anglojęzycznych artykułach oryginalnych, badaniach klinicznych oraz metaanalizach. Podczas wyszukiwania artykułów wykorzystano następujące słowa kluczowe: Ovarian cancer molecular targets, MSLN in targeted therapy, MSLN overexpression in cancer, MSLN overexpression in ovarian cancer, FR α overexpression in cancer, FR α overexpression in ovarian cancer, FR α targeted drug delivery, FR α as molecular target, Folic acid conjugated drugs, NaPi2b overexpression in cancer, NaPi2b overexpression in ovarian cancer, NaPi2b targeted drug delivery, NaPi2b as molecular target.

MSLN

CHARAKTERYSTYKA MSLN

MSLN (ang. Mesothelin) jest to glikoproteina błonowa o łącznej masie 40 kDa, zlokalizowana w mezotelialnej warstwie jam ciała, takich jak opłucna lub otrzewna. Białko to zakotwiczone jest w błonie komórkowej, za pomocą wiązania glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI) (Chang and Pastan, 1996). Gen MSLN został po raz pierwszy opisany w 1992 przez Chang et al. (Chang et al., 1992). Na podstawie badań, stwierdzono, iż gen ten koduje białko prekursorowe (pre-pro mezotelinę) o masie 71 kDa, które z kolei w wyniku proteolitycznego rozszczepienia prowadzi do powstania białka MSLN oraz rozpuszczalnego fragmentu MPF (ang. megakaryocyte potentiating factor) (Chang and Pastan, 1996; Kojima et al., 1995). Forma rozpuszczalna MSLN (ang. soluble MSLN-related protein, SMRP), powstaje poprzez alternatywny splicing, bądź dalszą proteolityczną modyfikację z udziałem enzymu ADAM 17 (Sapede et al., 2008). Forma ta, bardzo często jest wykrywana w surowicy pacjentek z OC (Sholler et al., 1999) Proces powstawania MSLN został przedstawiony na rysunku 2.



Created in BioRender.com bio

RYSUNEK 2. Schematyczne przedstawienie procesu powstawania MSLN oraz MPF. Ilustrację wykonano za pomocą oprogramowania BioRender.

Mimo, iż od odkrycia MSLN minęło ponad 20 lat, dokładna funkcja biologiczna tego białka pozostaje do tej pory nie do końca poznana. Co ciekawe, badanie przeprowadzane z wykorzystaniem myszy z knock-outem genu MSLN nie wykazało, żadnych nieprawidłowości w rozmnażaniu, wzroście czy w płytkach krwi, gdy porównywało się je z myszami typu dzikiego. Wyniki te wskazują na brak istotnych funkcji MSLN w fizjologicznych procesach (Bera and Pastan, 2000). Dotychczasowe badania naukowców sugerują znaczny udział MSLN w procesach związanych z nowotworzeniem, szczególnie w proliferacji, inwazji, migracji, progresji oraz oporności na chemioterapię. Rump et al. w swoim badaniu wykazał zdolność MSLN do wiązania się z CA125/MUC16, implikując jego rolę w adhezji komórkowej (Rump et al. 2005). Z kolei, Bharadwaj et al. wykazał, iż nadekspresja MSLN prowadzi do aktywacji szlaku sygnalizacyjnego NF- κ B (ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) oraz produkcji IL-6 (ang. interleukin 6) (Bharadwaj et al. 2011).

NADEKSPRESJA MSLN W KOMÓRKACH NOWOTWOROWYCH

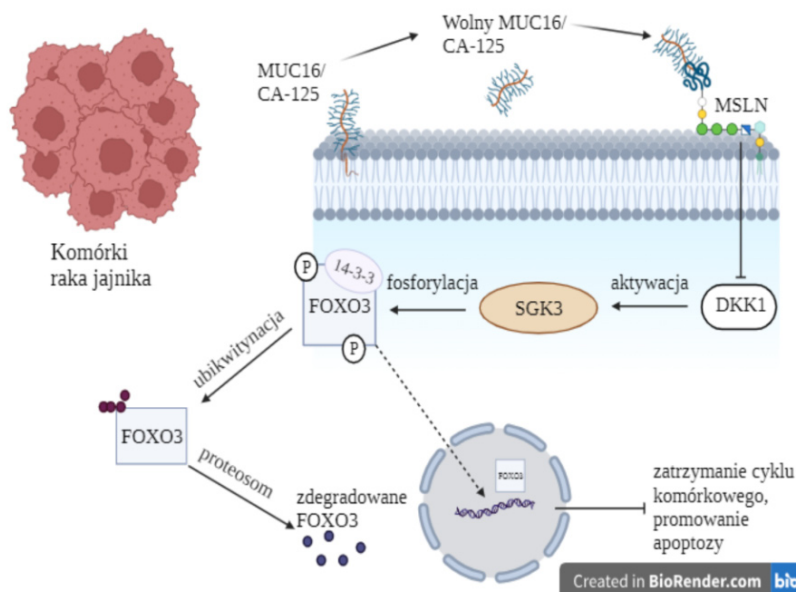
W prawidłowych warunkach ekspresja MSLN jest ograniczona do komórek mezotelialnych oraz niektórych komórek jelitowych (Chang and Pastan, 1996). Nadekspresja MSLN obserwowana jest między innymi w międzybłoniaku (Feng et al., 2020), raku przełyku (Moentenich et al., 2020), raku trzustki (Li et al. 2008), raku szyjki macicy (Takamizawa et al., 2022) i raku jajnika (Hilliard et al., 2021). Jego nadekspresja w raku jajnika była badana, między innymi przez zespół naukowców pod kierownictwem Hilliard'a. W doświadczeniu analizowano próbki (zabezpieczone formaliną bloki parafinowe tkanek) od 42 pacjentek z zaawansowanym SOC (ang. advanced serous ovarian cancer). Ekspresję MSLN określono poprzez barwienie immunohistochemiczne (IHC) z zastosowaniem przeciwciał anti-MSLN. Jako kontrole pozytywną użyto komórki mezotelialne. Ponad połowa pacjentek (52.4%) miała IV stopień zaawansowania OC. 27 pacjentek (64.3%) było wrażliwe na chemioterapię a 15 (35.7%) wykazywała oporność. Co zaskakujące, 38 pacjentek (90.5%) u których stwierdzono progresję, zmarło. U 14 pacjentek (33.3%) przeprowadzono pierwotną operację cytoredukcyjną, całkowite przeżycie (OS) w tej grupie pacjentek wynosiło 41 miesięcy. Z kolei, 25 (59.5%) pacjentek przeszło nieoptymalną cytoredukcję a ich mediana OS wynosiła 29 miesięcy. Pośród 42 badanych pacjentek, 34 (81%) z nich charakteryzowało się wysoką ekspresją MSLN a tylko 8 (19%) niską ekspresją MSLN. Poziom ekspresji był silnie skorelowany z OS. W przypadku niskiej ekspresji OS wynosiło 67 miesięcy. W przeciwieństwie do grupy z wysoką ekspresją MSLN, OS drastycznie spadło do 27 miesięcy. Dodatkowo stwierdzono również korelację między stopniem zaawansowania, statusem wrażliwości na platynę, rodzajem przeprowadzonej operacji, poziomem ekspresji MSLN a OS. Podsumowując, omówione badanie wskazuje, iż wysoka ekspresja MSLN przekłada się na skrócone OS u pacjentek z zaawansowanym OC (Hilliard et al., 2021). Warto jednak zaznaczyć, iż, to badanie ma swoje ograniczenia. Po pierwsze badanie przeprowadzono na dość małej liczbie pacjentek. Po drugie brak jest danych odnośnie poziomu ekspresji we wczesnych stopniach OC a także heterogeniczności. Innym przykładem jest badanie Weidemann et al. z 2023 roku. W odróżnieniu od przedstawionego powyżej badania, zakres grupy badanej był znacząco wyższy. Przeanalizowali oni 220 próbek, które pobrane były od pacjentek z OC oraz z przerzutów do węzłów chłonnych i otrzewnej. Rozkład histologiczny był następujący: typ surowiczy (75%), typ śluzowy (8%), typ endometrioidalny (7%), typ jasnokomórkowy (5%), typ mieszany (5%). W celu określenia stopnia heterogeniczności nadekspresji MSLN wykonano mikromacierz tkankową (ang. tissue microarray, TMA), którą w następnej kolejności wybarwiono immunohistochemicznie. W TMA uzyskano łącznie 2460 miejsc tkankowych z 423 różnych miejsc guza (188 nowotworów pierwotnych OC, 162 przerzuty do otrzewnej, 73 przerzuty do węzłów chłonnych). Aczkolwiek, w wyniku niewystarczających liczby komórek nowotworowych w 118 próbkach, tylko 2342 poddano dalszym interpretacjom. W IHC zastosowano przeciwciała pierwszorzędowe specyficzne wobec białka mezoteliny (mysie przeciwciała monoklonalne) oraz niezależne przeciwciała (EPR19025-42) jako kontrola. W wyniku barwienia, 2041 próbek tkanek (87%) wykazywało pozytywną ekspresję MSLN. Biorąc pod uwagę miejsce guza, 372 z 392 miejsc (95%) było możliwych do interpretacji IHC. Ostatecznie heterogeniczność wewnątrznowotworowa została potwierdzona tylko w 23% pierwotnych OC. W przypadku przerzutów do otrzewnej i węzłów chłonnych heterogeniczność wynosiła 12% i 6%, kolejno. Heterogeniczność między guzem pierwotnym a przerzutem do otrzewnej stwierdzono w 16% przypadków. W tym przypadku następowała zmiana statusu MSLN z dodatniego na ujemny, ujemnego na dodatni lub na status mieszany. Jednakże, takiej zmiany nie zaobserwowano między guzem pierwotnym a przerzutem do węzłów chłonnych (Weidemann et al., 2023). Biorąc pod uwagę powyższe wyniki nasuwają się następujące wnioski. Nadekspresja MSLN w OC

jest częsta i jednocześnie homogeniczna. Z tego powodu OC wydaje się być idealnym kandydatem na potencjalne terapie przeciwko MSLN. Ponadto w przyszłości, doświadczenie to powinno być wzbogacone o dane dotyczące OS oraz obrazu klinicznego.

ZWIĄZEK MSLN Z ROZWOJEM RAKA JAJNIKA

W 2020 roku zespół badawczy Coelho przeprowadził doświadczenie, w którym powiązali ekspresję MSLN w liniach komórkowych HGSC (ang. high-grade serous carcinoma) z uniknięciem śmierci na drodze anoikis. Anoikis jest to jedna z form apoptozy, która zachodzi w wyniku utraty połączenia komórek z substancją międzykomórkową bądź innymi komórkami. W badaniu *in vitro* wykorzystano linie HGSC z „naturalnie” wysoką ekspresją MSLN, knock-outem lub bez knock-outu genu MSLN. W przypadku linii komórkowej o wyższym stężeniu MSLN zaobserwowano zwiększoną oporność na anoikis jak i proliferację. By określić wpływ MSLN na inwazję wykonano testy inwazji pojedynczych i zagregowanych komórek (ang. single and aggregate cell invasion assays). W tym teście stwierdzono najwyższy wzrost komórek inwazyjnych w przypadku linii komórkowej HGSC z wysoką ekspresją MSLN. Oprócz badań *in vitro*, przeprowadzili również badanie *in vivo* na modelu zwierzęcym, polegające na wstrzyknięciu nagim myszom komórek z wysoką ekspresją MSLN oraz knock-outem MSLN. Wyniki badań wykazały zwiększony rozsiew komórek nowotworowych do jamy otrzewnej wśród mysz z wysoką ekspresją MSLN (Coelho et al. 2020).

MSLN ma zdolność do wiązania się z MUC16/CA125, który występuje na powierzchni komórek nowotworowych (Gubbels et al., 2006). Połączenie to z kolei umożliwia implantację komórek nowotworowych jajnika do otrzewnej (Sholler et al., 2007; Bruney et al., 2014), co udowodnił w 2021 roku Hou et al. W badaniu *in vivo* na mysich ksenoszczepach stwierdzono, iż wiązanie CA125 z MSLN promuje przerzuty raka jajnika. Co więcej, dzięki metodzie Western Blot i półilościowej analizie gęstości optycznej określił, iż, wiązanie wolnego CA125 z MSLN powoduje w konsekwencji zmniejszenie ekspresji DKK1 (ang. dickkopf-related protein 1) oraz aktywację szlaku SGK3/FOXO3 (Huo et al. 2021), co zostało przedstawione na rysunku 3. SGK3 (ang. serum- and glucocorticoid-regulated kinases) należy do rodziny kinaz o podobnej strukturze oraz funkcji co Akt (Firestone et al. 2003). Natomiast FOXO3 (ang. forkhead box O3) należy do podklasy O rodziny czynników transkrypcyjnych (Huang and Tindall, 2007). W warunkach fizjologicznych FOXO3 zlokalizowany jest w jądrze komórkowym, gdzie reguluje geny p21 czy p27, prowadząc zatem do zatrzymania cyklu komórkowego i aktywacji białek proapoptycznych (BCL2L11, Bim), promując apoptozę (Gilley et al. 2003). SGK3 katalizuje fosforylację FOXO3, który następnie wiąże się z białkami 14-3-3. W ten sposób FOXO3 nie jest w stanie być ponownie importowany do jądra komórkowego. Pozostając w cytoplazmie, FOXO3 ulega ubikwitynacji oraz degradacji proteasomalnej (Bocchitto and Kalb, 2011). Konsekwencją wspomnianych „zdarzeń” w świetle kancerogenezy jest zwiększona proliferacja i uniknięcie apoptozy przez komórki nowotworowe (Liu et al., 2018; Huo et al. 2021).



RYSUNEK 3. Rola MSLN w raku jajnika.

Ilustrację wykonano za pomocą oprogramowania BioRender.

BADANIA NAD WYKORZYSTANIEM MSLN W TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Wysoka ekspresja w tkankach nowotworowych przy jednoczesnej ograniczonej ekspresji w zdrowych tkankach oraz właściwości antygenowe, czynią MSLN idealnym celem w terapii przeciwnowotworowej. Do tej pory przeprowadzono kilka interesujących badań dotyczących wykorzystania MSLN w terapii przeciwnowotworowej, w tym raka jajnika. W niniejszym podrozdziale omówiono trzy obiecujące leki - Anetumab ravnansine - stojącym na czele, DMOT4039A oraz BMS-986148.

Anetumab ravnansine, znany również pod nazwą BAY-94 934, jest koniugatem przeciwciało-lek (ang. antibody–drug conjugate, ADC) skierowany wobec MSLN. Zbudowany jest z pełni ludzkiego przeciwciała monoklonalnego przeciw mezotelinie IgG1, skoniugowanego z inhibitorem DM4 – pochodną tubuliny maytansyny (Golfier et al. 2014). Po związaniu z mezoteliną, która znajduje się na powierzchni komórek nowotworowych ulega on internalizacji. Uwolnienie DM4 następuje w wyniku rozszczepienia łącznika dwusiarczkowego (Chen et al., 2017). W badaniach przedklinicznych *in vitro* na liniach komórkowych ludzkiego raka płuc (NCI-H322) oraz ludzkiego raka jajnika (OVCAR-3), anetumab ravnansine zmniejszał ekspresję MSLN, w porównaniu z komórkami nieleczonymi. Wykazano również, iż anetumab ravnansine indukował areszt mitotyczny, uszkodzenia DNA oraz apoptozę. Z kolei w badaniach *in vivo* na dziesięciu liniach komórkowych raka jajnika (OVCAR-3, OVCAR-8, ST103, ST081, ST270, ST409, ST467, ST206B, Ov6645 ST2054), anetumab ravnansine odznaczał się wysoką skutecznością. Co więcej, na modelach ST081 oraz ST103 przyczynił się do całkowitej eradykacji guza. W omawianym badaniu sprawdzono również skuteczność w skojarzeniu z PLD, karboplatiną, copanlisibem, bewacyzumabem. Oprócz copanlisibu, anetumab ravnansine wykazywał zwiększoną siłę działania, gdy był stosowany w schemacie wielolekowym. Warto również podkreślić, iż, sam anetumab ravnansine jak i w połączeniu był dobrze tolerowany (Quanz et al., 2018). W marcu 2020 r. opublikowano pierwsze badanie kliniczne fazy pierwszej (NCT01439152) z udziałem ludzi, w którym badano bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i aktywność kliniczną anetumabu ravnansine przeciwko zaawansowanym lub przerzutowym guzom litym z nadekspresją MSLN (międzybłoniak, rak piersi, rak trzustki, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika). Badanie kliniczne było otwarte oraz ośmioośrodkowe. Rekrutacja odbywała się między wrześniem 2011 r. a czerwcem 2015 r, podczas której zakwalifikowano 148 pacjentów (w tym 64 pacjentek z OC). Pacjenci byli podzieleni na 6 grup i w zależności od grupy przyjmowali: 6,5 mg/kg co 3 tygodnie, 2,2 mg/kg raz w tygodniu, 1,8 mg/kg raz w tygodniu. Do najczęstszych skutków ubocznych było zmęczenie, nudności, biegunka, anoreksja, wymioty, obwodowa neuropatia czuciowa oraz zapalenie rogówki. U jednego pacjenta wystąpiła całkowita odpowiedź (ang. complete response, CR) u 11 częściowa odpowiedź (ang. partial response, PR) a u 66 choroba ustabilizowała się (ang. stable disease, SD). Spośród 64 pacjentek, u jednej pacjentki wystąpiła CR, gdy przyjmowała anetumab ravnansine w schemacie 2,2 mg/kg raz w tygodniu. Podczas badania klinicznego stwierdzono również trend między ekspresją MSLN, a aktywnością przeciwnowotworową. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) wynosił 12,8%, gdy ekspresja MSLN w OC przekraczała 66% (Hassan et al. 2020). Jedno z najnowszych badań klinicznych fazy Ib (NCT02751918) opublikowanych w 2022 r. dotyczyło wykorzystania anetumabu ravnansine w skojarzeniu z PLD u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika opornym na platynę z ekspresją mezoteliny. Do badania zakwalifikowano 65 pacjentek z rozpoznany, chemoopornym inwazyjnym lub przerzutowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Anetumab ravnansine podawano co 3 tygodnie dożylnie, w dawce 5,5 lub 6,5 mg/kg wraz z PLD (30 mg/m²). Maksymalna tolerowana dawka wynosiła 6,5 mg/kg co 3 tygodnie. ORR spośród wszystkich leczonych pacjentów wynosił 27,7%. Odnotowano również jedną CR (1,5%) oraz 17 PR (26,2%). U podgrupy 8 pacjentów z wysoką ekspresją oraz ≤ 3 wcześniejszymi liniami leczenia, ORR wynosił 42,1%, a przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS) wynosiło 8,5 miesięcy (Santin et al., 2022). Anetumab ravnansine w monoterapii jak i w skojarzeniu z PLD jest obiecującą metodą leczenia pacjentek z rakiem jajnika opornym na platynę, zwłaszcza z guzami o wysokiej ekspresji MSLN co potwierdzono w badaniach klinicznych. Aczkolwiek, mimo zadowalających wyników, badania te należy uzupełnić danymi, które uzyska się w kolejnych fazach badań klinicznych.

DMOT4039A, inaczej RG7600, jest lekiem typu ADC skierowanym wobec MSLN. Zbudowane jest z humanizowanego przeciwciała IgG1 skoniugowanego z monometyloaurystatyną E (ang. monomethyl auristatin E, MMAE) (Zhao et al., 2016). MMAE jest syntetycznym analogiem dolastyny i tak samo jak wcześniej wspomniany DM4, jest środkiem antymitotycznym (Calo and O'Malley, 2020). W zakończonym badaniu klinicznym pierwszej fazy (NCT01469793), 71 pacjentów (40 z rakiem trzustki i 31 rakiem jajnika) było le-

czonych DMOT4039A. MTD wynosiło 2,4 mg/kg w przy podawaniu co 3 tygodnie oraz 1 mg/kg, gdy DMO-T4039A było raz w tygodniu. Odpowiedź przeciwnowotworową określano za pomocą RECIST 1.1 (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) oraz oznaczając stężenia CA19-9 lub CA125 w surowicy. U 6 pacjentów (4 z rakiem jajnika oraz 2 z rakiem trzustki) odnotowano PR, gdy DMOT4039A podawany był w schemacie co 3 tygodniowym. Jednoczesny spadek CA-125 zaobserwowano wśród 3 pacjentek z rakiem jajnika (Weekes et al., 2016). Brak jest jakichkolwiek danych odnośnie fazy drugiej tego badania.

BMS-986148 (Bristol-Myers Squibb) jest kolejnym lekiem typu ADC skierowanym przeciwko MSLN. Składa się z pełni ludzkiego IgG1, który skoniugowany jest z tubulizyną (Rottery et al., 2021). Tubulizyna (ang. tubulysin) jest wysoce cytotoksycznym białkiem izolowanym z myksobakterii. Białko to wykazuje aktywność antymitotyczną, prowadzi do upośledzonej proliferacji i w konsekwencji do apoptozy. (Khalil et al., 2006). Do tej pory przeprowadzono jedno badanie kliniczne (NCT02341625, faza I/II), które miało na celu określenie bezpieczeństwa, tolerancji i odpowiedzi przeciwnowotworowej w monoterapii i w skojarzeniu z nivolumabem u 126 pacjentów z guzami litymi (międzybłoniak, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika, rak trzustki i rak żołądka). Grupa 96 pacjentów otrzymała BMS-986148 w dawce 0.1-1.6 mg/kg co 3 tygodnie lub BMS-986148 w dawce 0.4/0.6 mg/kg co tydzień. Grupa 30 pacjentów przyjmowała BMS-986148 w dawce 0.8 mg/kg + nivolumab 360 mg co 3 tygodnie. Poważne TRAE (ang. Treatment-Related Adverse Events) wystąpiło u 18% i 23% pacjentów poddawanych monoterapii i terapii skojarzonych, odpowiednio. Ostatecznie MDL wynosiła 1.2 mg/kg co 3 tygodnie (w monoterapii) oraz 0,8 mg/kg (z nivolumabem) BMS-986148 w skojarzeniu z nivolumabem wykazywał podobny profil bezpieczeństwa co BMS-986148 w monoterapii. ORR u pacjentek z rakiem jajnika wynosił 9% w przypadku monoterapii a odpowiedź trwała do 20 miesięcy (Rottery et al., 2021). Niestety dalsze fazy badania klinicznego zostały wycofane w 2022 r. z przyczyn innych niż bezpieczeństwa. Obecnie nie prowadzi się dalszych badań klinicznych nad tym lekiem.

FR α (FOLR1)

CHARAKTERYSTYKA FR α

FR α (ang. Folate Receptor α) jest ludzkim białkiem zbudowanym z 257 aminokwasów i kodowanym przez gen FOLR1 (folate receptor 1). Jest jedną z czterech izoform receptora FR występujących u człowieka. W komórce położony jest na zewnętrznej powierzchni błony komórkowej i jest w niej zakotwiczony za pomocą glikofosfatydyloinozytolu (GPI). Podstawową funkcją FR α jest wiązanie i transport folianów oraz kwasu foliowego do wnętrza komórki. Kiedy folian lub zredukowany kwas foliowy przyłączają się do receptora powstały kompleks receptor-ligand jest transportowany do komórki na drodze endocytozy w celu uwolnienia ligandu. Z punktu widzenia terapii przeciwnowotworowej ważne jest, że receptor ten nie jest głównym dostarczycielem kwasu foliowego do komórki oraz ulega bardzo ograniczonej ekspresji w zdrowym organizmie (Antony, 1996). Głównym dostarczycielem niezbędnych dla organizmu folianów jest białko RFC (Reduced Folate Carrier 1). Różnią się one mechanizmem transportu, powinowactwem, przepustowością oraz dystrybucją w organizmie. FR α transportuje foliany na drodze endocytozy po ich przyłączeniu do receptora, a RFC przeprowadza transport poprzez antyport, co zostało zilustrowane w tabeli 2 (Visentin et al., 2012).

TABELA 2. Porównanie podstawowych różnic między FR α , a głównym dostarczycielem kwasu foliowego do komórki - RFC.

| | FR α | RFC |
|---------------------------------|--------------------------------|---|
| Mechanizm transportu | Transport na drodze endocytozy | Antyport wykorzystujący wysoki gradient transbłonowego fosforu organicznego |
| Powinowactwo do kwasu foliowego | Wysokie | Niskie |
| Przepustowość | Niska | Wysoka |

Różnice w mechanizmie transportu folianów do komórki przez różne receptory przekładają się na różnice w transporcie leków sprzężonych z folianami oraz antagonistów kwasu foliowego jak np. metotreksatu. Zrozumienie tych różnic ma kluczowe znaczenie w doborze odpowiednich leków do danego typu nowotworu. Badania przeprowadzone przez Sierra et al. porównywały zmodyfikowaną linię komórkową L1210 (mysią linię komórkową białaczki limfatycznej), która charakteryzowała się defektem RFC i zwiększoną ekspresją FR β (ang. Folate Receptor β), który posiada taki sam mechanizm transportu jak FR α ze standardową linią L1210. Wykazano, że napływ metotreksatu do komórki w linii zmodyfikowanej był 3 krotnie niższy niż w standardowej linii, a dodatkowo był hamowany przez podanie kwasu foliowego, który „zajmował” nisko przepustowe FR α (Sierra et al., 1995). Może to sugerować, że przy podawaniu leków nakierowywanych na FR α należy ograniczyć zawartość kwasu foliowego w diecie.

WYSTĘPOWANIE RECEPTORA FR α ORAZ JEGO NADEKSPRESJA W KOMÓRKACH NOWOTWOROWYCH

W zdrowych tkankach ekspresja receptora FR α jest ograniczona i występuje on wyłącznie w zewnętrznej, spolaryzowanej powierzchni komórek nabłonkowych. Występuje on między innymi w strzępkach pokrywających jajowód w jego części najbliższej jajnika, proksymalnych kanalikach nerkowych, pneumocytach typu I i II, splocie naczyńńkwowym, gruczołach oskrzelowych oraz komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki (Ledermann et al., 2015).

Nadekspresja receptora jest silnie skorelowana z rozwinieniem się nowotworów pochodzenia nabłonkowego, między innymi w raku błony śluzowej macicy (Allard et al., 2007), piersi (O'Shannessy et al., 2012), płuc (Shi et al., 2015) oraz jajników (Kalli et al., 2008), (Leung et al., 2013), (Bax et al., 2022). Od wielu lat naukowcy obserwują wzrost ekspresji receptora FR α w przypadku nowotworów jajnika. Poszukiwanie nowych markerów raka jajnika jest niezbędne, aby zrewolucjonizować wczesne wykrywanie, a tym samym znacznie poprawić wyniki leczenia pacjentów. Markery te nie tylko zwiększają dokładność diagnostyczną, ale także umożliwiają podjęcie interwencji w odpowiednim czasie, ostatecznie wpływając na spersonalizowane strategie leczenia.

Przykładowo, badania przeprowadzone w 2008 roku przez zespół Kalli et al. w Mayo Clinic w Rochester pokazały, że u pacjentek, które poddały się chirurgicznemu usunięciu guza ekspresja FR α występowała w 134 z 186 (72%) przypadków guzów pierwotnych oraz w 22 z 27 (81,5%) przypadków guzów nawracających (Kalli et al., 2008). Nowe badania z 2022 roku przeprowadzone przez zespół Bax et al. obejmowały większą grupę badaną, bo aż 316 pacjentek cierpiących na raka jajnika, leczących się w szpitalu Guy's Hospital w Londynie. Grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy. Łącznie pobrano wycinki nowotworu od 316 pacjentek, a surowicę od 143 pacjentek i od 61 zdrowych wolontariuszy. Barwienie błonowe i/lub cytoplazmatyczne pozwoliło na zaobserwowanie FR α w 52,7% przypadków guzów. Dodatkowo, przeprowadzono badania nad sFR α (ang. soluble FR α), czyli formą receptora prawdopodobnie uwalnianą z komórek nowotworowych i wykrywaną w surowicy. Stężenie krążącego sFR α było istotnie wyższe u pacjentów w porównaniu do zdrowych ochotników, zwłaszcza u tych, u których pobrano próbki przed zastosowaniem leczenia neoadjuwantowego i paliatywnego (Bax et al., 2023). Omówione badania pokazują, że związek nadekspresji FR α z rozwojem nowotworu jajnika jest wysoki, ale nie jest to jednak uniwersalny marker dla wszystkich nowotworów. Może jednak znacząco pomóc w diagnostyce i personalizowanej medycynie.

WŁAŚCIWOŚCI CZYNIĄCE FR α DOBRYM CELEM W TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

FR α charakteryzuje się wieloma cechami, które czynią go dobrym celem w terapii przeciwnowotworowej. Są to między innymi opisana wyżej nadekspresja w komórkach nowotworowych oraz położenie na zewnętrznej części błony komórkowej. Jednak kluczową cechą, dzięki której FR α jest często określany jako komórkowy koń trojański (Ledermann et al., 2015), jest mechanizm transportu na drodze endocytozy oraz jego przemieszczanie się wraz z powstałym endosomem w głąb komórki. Umożliwia to transport dużych cząsteczek takich jak np. lek sprzężony z kwasem foliowym oraz zapobiega szybkiemu usunięciu leku przez transportery ABC (ang. ATP-binding cassette transporters) położone w błonie komórkowej.

Istotną cechą FR α jest to, że w trakcie transportu na drodze endocytozy, receptor znajdujący się na endosomie jest transportowany w głąb komórki, a nawet do jądra komórkowego. Dowodzą tego badania przeprowadzone na linii komórkowej DAOY (linii komórkowej rdzeniaka zarodkowego desmoplastycznego). Komórki traktowano kwasem foliowym, a następnie za pomocą immunoblotów lizatów jądra komórkowego, badano zmiany zawartości FR α w czasie. Wykazano, że w momencie podawania kwasu foliowego w jądrze

komórkowym nie było receptora, ale pojawił się on już po 15 minutach (Boshnjaku et al., 2012).

W literaturze przeglądowej receptor $FR\alpha$ często zestawiany jest z receptorem RFC, przykładem może być artykuł o bardzo wysokim impact factor autorstwa Jonathana Ledermanna z 2015 roku. Uważa się, że RFC w przeciwieństwie do $FR\alpha$ nie ma zdolności transportu większych cząstek sprzężonych z folianami np. leku Vintafolide. Byłaby to wyjątkowo korzystna cecha z punktu terapii przeciwnowotworowej, gdyż pozwalałaby na selektywny transport leków sprzężonych z folianami tylko do komórek posiadających $FR\alpha$. Większość doniesień na ten temat opiera się jednak na danych przedstawionych przez Christophera P. Leamona współpracującego z firmą farmaceutyczną Endocyte, które ostatecznie nie zostały opublikowane. Inni badacze nie potwierdzili jak do tej pory selektywnego transportu leku Vintafolide przez receptor $FR\alpha$. Pojawiają się jednak doniesienia o zróżnicowanym wychwycie różnych związków przez różne transportery kwasu foliowego. Badania opublikowane w Nature w 2021 roku przez O'Connor et al. porównywały transport antagonistów kwasu foliowego: AGF94, AGF102, Pemetreksedu, Metotreksatu i PT523 (Talotrexin). Wykazano między innymi, że w przypadku metotreksatu i PT523 dominował wychwyt z wykorzystaniem RFC, a w przypadku AGF94 w wykorzystaniem $FR\alpha$, nawet w obecności innych transporterów (O'Connor et al., 2021).

BADANIA NAD WYKORZYSTANIEM $FR\alpha$ W TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Próby wykorzystania receptora $FR\alpha$ w terapii przeciwnowotworowej obejmują kilka podejść. Są to sprzężanie leków lub nanocząstek niosących lek z kwasem foliowym, wykorzystanie przeciwciał skierowanych przeciwko $FR\alpha$ lub sprzężanie tych przeciwciał z lekami.

Jako pierwsze do badań klinicznych trafiły leki sprzężone z folianami. Przykładem takiego rozwiązania jest lek Vintafolide. Łączy on w sobie lek przeciwnowotworowy będący pochodną winblastyny DAVLBH (ang. desacetylvinblastine monohydrate), który jest połączony za pomocą peptydowego łącznika i redukwalnego łącznika disiarczkowego z kwasem foliowym. DAVLBH jest konwencjonalnym lekiem przeciwnowotworowym, uniemożliwiającym powstanie wrzeciona kariokinetycznego, a tym samym podział komórek. W rozwiązaniu Vintafolide, kwas foliowy pełni rolę cząsteczki, która nakierowuje lek w rejon guza, a następnie po przyłączeniu do $FR\alpha$ umożliwia transport do wnętrza komórki na drodze endocytozy. Wewnątrz endosomu, w którym panuje niższe pH łącznik disiarczkowy ulega zerwaniu, a lek uwolnieniu (Vergote i Leamon, 2015). II faza badań klinicznych o numerze NCT00722592 badała osoby chorujące na nawracającego raka jajnika opornego na platynę, którym chirurgicznie usunięto zmiany chorobowe. Następnie jednej grupie pacjentek podawano pegylowaną, liposomalną doksrubicynę (PLD), która jest konwencjonalnym lekiem wykorzystywanym w zapobieganiu nawrotów raka jajnika. Drugiej grupie podawano PLD wraz z Vintafolide. Badania wykazały, że połączenie Vintafolidu z PLD prowadziło do lepszych wyników niż standardowa terapia. Największą korzyść zaobserwowano u pacjentek, u których 100% zmian nowotworowych wykazywało ekspresję $FR\alpha$. Przy standardowym leczeniu czas przeżycia do ponownego pojawienia się guza wynosił zaledwie 1,5 miesiąca, a przy dodatkowym podaniu Vintafolide 5,5 miesiąca (Naumann et al., 2013). Niestety III faza badań klinicznych o numerze NCT01170650 została zakończona ze względu na brak oczekiwanych wyników, a obecnie nie prowadzi się dalszych badań nad tym lekiem. Jednak trwa obecnie wiele innych badań wykorzystujących receptor $FR\alpha$.

Kolejnym podejściem w terapii nowotworów wykorzystującym $FR\alpha$ było stworzenie leków na bazie przeciwciał skierowanych przeciwko temu receptorowi. Jednym z badanych rozwiązań było MORAb-003 (Farletuzumab), czyli humanizowane przeciwciało monoklonalne, które cechowało się wysokim powinowactwem do $FR\alpha$. Przedkliniczne badania wykazały, że lek ten charakteryzuje hamowanie wzrostu komórek o nadekspresji $FR\alpha$, jak również wywoływanie cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC) oraz cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza (CDC). Co więcej, wykazano, że wiązanie przeciwciał MORAb-003 z receptorem nie zakłócało poboru antagonistów kwasu foliowego np. metotreksatu do komórki (Ebel et al., 2007). Jest to atrakcyjna cecha z punktu widzenia terapii przeciwnowotworowej, gdyż pozwala na podawanie pacjentom przeciwciał, bez zakłócania poboru innych leków. II faza badań klinicznych wykazała skuteczność leku Farletuzumab w skojarzeniu z platyną i taksanem w leczeniu pacjentek z nawrotem raka jajnika po leczenie pierwszego rzutu choroby (Armstrong et al., 2009). Niestety, w następującej III fazie badań klinicznych (NCT00849667) żadna z badanych dawek farletuzumabu nie osiągnęła pożądanej wartości PFS (ang. progression-free survival) (Vergote et al., 2016). W późniejszych latach przeprowadzono jeszcze jedną próbę kliniczną badającą potencjał leku Farletuzumab w leczeniu raka jajnika. W 2015 roku rozpoczęła się II faza badań klinicznych o numerze NCT02289950, która skupiała się na pacjentkach będących po pierwszym

nawrocie raka jajnika wrażliwego na platynę. Farletuzumab podawano w skojarzeniu z konwencjonalnymi środkami leczniczymi: karboplatiną wraz z paklitakselem lub karboplatiną z pegylowaną liposomalną doksorubicyną. Niestety badania wykazały, że włączenie farletuzumabu do standardowej chemioterapii pierwszego nawrotu raka jajnika wrażliwego na platynę i cechującego się niskim stężeniem antygenu CA-125 (ang. cancer antigen 125) nie poprawiło wartości PFS u pacjentek (Herzog et al., 2023). W 2023 roku, w *Nature* opublikowano jednak przełomowe wyniki pierwszej fazy badań klinicznych, w której również skupiono się na wykorzystaniu FR α . Badano przeciwciała anti-FR α o nazwie Mov18, ale należące do klasy IgE (jak dotąd wszystkie stosowane w praktyce klinicznej przeciwciała należą do klasy IgG). Opisana próba kliniczna NCT02546921 potwierdziła bezpieczeństwo i tolerowalność leku u pacjentów, co było kluczowe ze względu na przełomowość stosowania przeciwciał klasy IgE. Wysoki potencjał tego leku wynika z faktu, że leki IgE mogą pośredniczyć w silniejszej odpowiedzi immunologicznej na komórki nowotworowe niż IgG ze względu na ich większe powinowactwo do receptorów Fc (Spicer et al., 2023). Konieczne będą dalsze, rozległe badania kliniczne w celu pełnego zrozumienia leku Mov18. W chwili obecnej brak jest innych równoległych prób klinicznych, co nakazuje zachowanie ostrożności i powściągliwości w ocenie jego potencjalnych terapeutycznych korzyści.

Obecnie bardzo duże nadzieje są związane z kolejną grupą leków: koniugatami leku z przeciwciałami anti-FR α . Trwające badania obejmują między innymi MORAb-202, czyli połączenie opisanych wyżej przeciwciał MORAb-003 (Farletuzumab) z lekiem erybuliną. Lek erybulina (eribulin mesylate) jest syntetycznym analogiem halichondryny B i poprzez hamowanie pracy mikrotubuli wykazuje właściwości przeciwnowotworowe. Pierwsza faza badań klinicznych o numerze NCT03386942 wykazała potencjał MORAb-003 w leczeniu guzów litych. Spośród 22 pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu u 1 zaobserwowano całkowite ustąpienie choroby, u 9 częściowe ustąpienie choroby, u 8 nie zaobserwowano zmian, a u 4 nastąpił postęp choroby. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentów. Badania te zapoczątkowały trwające obecnie, dalsze badania kliniczne (Shimizu et al., 2021). Obecnie trwają trzy niezależne eksperymenty kliniczne drugiej fazy, z czego jeden, o numerze NCT05613088 obejmuje pacjentki chorujące na nowotwór jajnika.

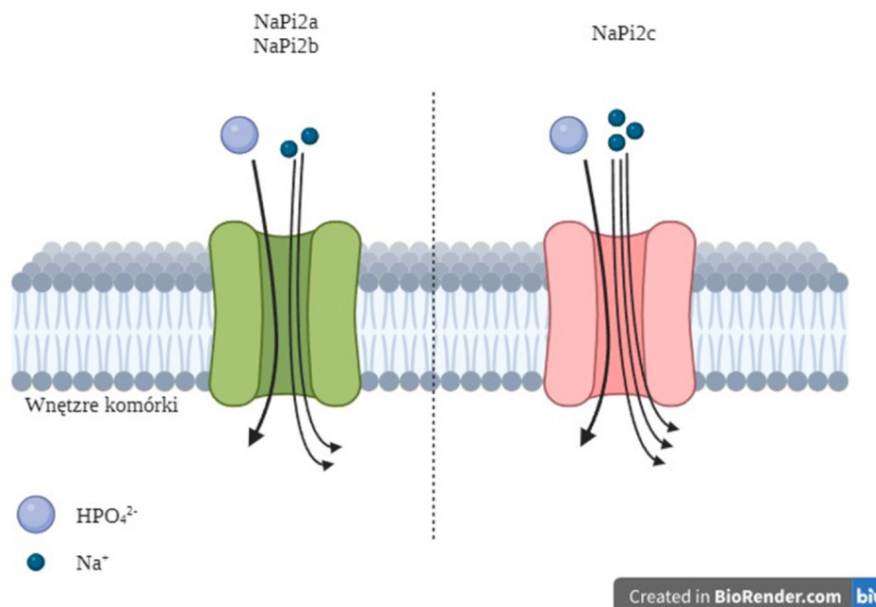
Wysoki potencjał koniugatów leków z przeciwciałami anti-FR α w terapii nowotworów jajnika podkreśliła bardzo niedawne dopuszczenie w ramach przyspieszonej procedury leku mirwetuksymabu sorawtanzyiny o nazwie handlowej ELAHERE opracowanym przez firmę ImmunoGen. Lek ten składa się z humanizowanego przeciwciała IgG1 oraz leku maytansinoid DM4, które są ze sobą połączone łącznikiem dwusiarczkowym. Lek ten został dopuszczony przez FDA 14 listopada 2022 i otrzymał status leku sierociego w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej. Jest dopuszczony w leczeniu pacjentek z opornym na pochodne platyny nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, które wykazują nadekspresję receptora FR α . Podstawą do stwierdzenia obecności receptora FR α jest test diagnostyczny, który został zarejestrowany wraz z lekiem pod nazwą VENTANA FOLR1 (FOLR-2.1) RxDx Assay. Kluczową próbą kliniczną, która umożliwiła akceptację leku przez FDA była próba o nazwie SOYARA i numerze NCT04296890 (Matulonis et al., 2023; Heo, 2023). Dopuszczenie leku jest kamieniem milowym w leczeniu nowotworów jajnika oraz uhonorowaniem wieloletniej pracy naukowców z całego świata pracujących nad wykorzystaniem FR α . Potrzeba jednak czasu, aby w pełni ocenić sukces leku w praktyce klinicznej.

NAPi2B

CHARAKTERYSTYKA NAPi2B

Transporter NaPi2b (ang. sodium-dependent phosphate transport protein 2B) jest zbudowany z 689 aminokwasów i jest kodowany przez gen SLC34A2, należy do rodziny białek SLC34 odpowiadających za transport nieorganicznego fosforu do wnętrza komórki wśród ssaków (Hhilmfiker et al., 1998; Rangel et al., 2003). W skład rodziny, oprócz NaPi2b, wchodzi również NaPi2a (SLC34A1) oraz NaPi2c (SLC34A3), różnią się one kompozycją aminokwasową oraz poziomem ekspresji w tkankach. Wszyscy przedstawiciele rodziny przeprowadzają transport, gdzie nieorganiczny fosforan HPO $_4^{2-}$ ulega symportowi wraz z dwoma lub trzema jonami sodu, co przedstawia rysunek 4. Drugą rodziną białek przeprowadzającą transport fosforu jest SLC20 (Wagner et al., 2013).

NaPi2b jest atrakcyjnym markerem niektórych rodzajów nowotworów, gdyż ulega on silnej ekspresji tylko w niektórych tkankach, a jego nadekspresja na obszarach, gdzie nie występuje fizjologicznie jest wiązana z rozwojem nowotworu np. raka jajnika. Badania wykazały, że w zdrowym organizmie ulega on



RYSUNEK 3. Schematyczne przedstawienie mechanizmu transportu fosforu przez transportery z rodziny SLC34. Ilustrację wykonano za pomocą oprogramowania BioRender.

silnej ekspresji w jelicie cienkim, nerkach i komórkach nabłonka pęcherzykowego typu II płuc, gdzie bierze udział w syntezie płucnego środka powierzchniowo czynnego AT-II 9 (Traebert et al., 1999; Xu et al., 1999; Hashimoto et al., 2000; Wagner et al., 2013). Nadmierna ekspresja NaPi2b została zidentyfikowana jako istotny czynnik związany z rozwojem różnych nowotworów, w tym nowotworu piersi (Chen et al., 2010), nabłonkowego nowotworu jajnika (Rangel et al., 2003; Gryshkova et al., 2009; Nurgalieva et al., 2021), nowotworu tarczycy (He et al., 2020) oraz nowotworu pęcherza moczowego (Ye et al., 2017).

NADEKSPRESJA RECEPTORA NaPi2B W RAKU JAJNIKA

Badania zespołu Vitaliny Gryshkovej z 2009 roku skoncentrowały się na wykazaniu związku nadekspresji NaPi2b w nabłonkowych nowotworach jajnika. W ramach tego badania pobrano próbki od 28 pacjentek z National Cancer Institute w Kijowie, u których stwierdzono nowotwór jajnika. Grupę kontrolną stanowiła zdrowa tkanka nabłonkowa jajnika. Pobrane wycinki zostały poddane analizie przy użyciu technik Western Blot, immunohistochemii oraz qPCR. Wyniki badań wykazały, że 18 na 28 badanych wycinków wykazywało pozytywną ekspresję NaPi2b, w tym aż 13 na 13 przypadków torbielakogruczolak surowiczego (ang. papillary serous tumors). Warto zaznaczyć, że żaden z 10 lizatów zdrowej tkanki jajnika nie wykazywał ekspresji NaPi2b (Gryshkova et al., 2009).

Kolejnymi badaniami potwierdzającymi korelację pomiędzy nadekspresją NaPi2b, a rozwojem raka jajnika są te przeprowadzone przez zespół kierowany przez Nurgalieva i opublikowane w 2021. W badaniach wzięło udział 48 pacjentek, które poddały się chirurgicznemu usunięciu guza w ośrodku Republican Clinical Oncological Dispensary w Kazanie. Badania wykazały jednak bardzo zróżnicowany poziom ekspresji w poszczególnych wycinkach. Zawartość białka NaPi2b była niższa u pacjentek, które otrzymały już leczenie neoadiuwantowe (leczenie poprzedzające zabieg chirurgiczny i polegające najczęściej na chemioterapii, hormonoterapii i radioterapii). Jest to bardzo istotna informacja z perspektywy trwających obecnie prób klinicznych nad przeciwciałami skierowanymi przeciwko NaPi2b w leczeniu nowotworu jajnika, gdyż pokazuje, że terapia ta może nie być skuteczna w przypadku pacjentek po leczeniu neoadiuwantowym. Warto zauważyć, że różnica ta była widoczna na poziomie białkowym, a nie była obserwowana na poziomie transkrypcji. Potrzebne są dalsze badania w celu zrozumienia roli NaPi2b w rozwoju i terapii raku jajnika (Nurgalieva et al., 2021).

ZWIĄZEK NaPi2B Z ROZWOJEM NOWOTWORU

Pomimo licznych doniesień na temat wzrostu ekspresji białka NaPi2b w wielu typach nowotworów, wciąż brakuje danych literaturowych na temat przyczyn tego zjawiska. Jednym z wyjaśnień tego zjawiska może być hipoteza tempa wzrostu (ang. growth rate hypothesis), która mówi o tym, że zwiększona dostępność

fosforu w mikrośrodkowisku guza sprzyja syntezie białek i proliferacji komórek nowotworowych (Kareva, 2013). He et al. zbadali dokładny mechanizm, w jaki NaPi2b przyczynia się do rozwoju raka brodawkowego tarczycy. Na początku zbadano mechanizm odpowiadający za nadekspresję genu SLC34A2 i odkryto, że promotor genu posiada charakterystyczny region -wyspy CpG w rejonie od 1400 bp do 800 bp od miejsca początku transkrypcji. Hipometylacja promotora odpowiada za zwiększoną ekspresję w nowotworze brodawkowym tarczycy, a enzymem regulującym ten proces jest metylotransferaza DNMT3B (ang. DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3 beta). Dowiedziono również, że nadekspresja SLC34A2 bezpośrednio zwiększa ekspresję CDK4, CDK6 oraz cykliny D1, które regulują przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do S. Co więcej, wykazano, że NaPi2b wykazuje swoje działanie onkogenne poprzez szlak PTEN/AKT/FOXO3a. Poza tym SLC34A2 bezpośrednio oddziałuje z kortaktyną (ang. cortactin) i ta interakcja znacząco zwiększa rekrutację Arp2 (ang. Actin Related Protein 2), Arp3 (ang. Actin Related Protein 3) i N-WASP (ang. Neural Wiskott-Aldrich Syndrome Protein), co w konsekwencji sprzyja tworzeniu się inwadopodiów i degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej (He et al., 2020). Powyższe odkrycia stanowią istotne informacje z perspektywy zrozumienia roli białka NaPi2b w procesie rozwoju nowotworów. Niemniej jednak, konieczne są dalsze badania w celu pełnego zrozumienia tego mechanizmu w kontekście innych typów nowotworów, zwłaszcza w przypadku nowotworów jajnika, gdzie obserwowana korelacja między ekspresją białka, a procesem nowotworzenia wydaje się być szczególnie wysoka.

BADANIA NAD WYKORZYSTANIEM NaPi2B W TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Na dzień dzisiejszy, kilka rozwiązań wykorzystujących NaPi2b jako cel molekularny podlega badaniom. Przykładem są XMT-1536 oraz XMT-1592. Obydwa rozwiązania wykorzystują przeciwciała anti-NaPi2b i są dedykowane leczeniu raka jajnika odpornego na platynę oraz niedrobnokomórkowego raka płuc za przerzutami, dodatkowo XMT-1536 jest obecnie w trakcie badań klinicznych.

XMT-1536 jest lekiem typu ADC (koniugat lek-przeciwciała, ang. Antibody Drug Conjugate) i jest kompleksem przeciwciała anti-NaPi2b oraz leku Auristatin F hydroxypropylamide (AF-HPA) na platformie Dolaflexin (Dolaflexin ADC technology). Jest to platforma oparta na polimerach i charakteryzująca się pewnymi przewagami w stosunku do standardowych platform ADC. Platforma Dolaflexin posiada wysoki stosunek leku do przeciwciała, przyłącza około 10-15 jednostek leku AF-HPA do jednego przeciwciała, w przeciwieństwie do standardu wynoszącego około 3-4 jednostki. Lek AF-HPA ma zdolność permeabilizacji błony komórkowej, wewnątrz komórki ulega przekształceniu do aktywnego metabolitu - Auristatinu F, który za to nie posiada zdolności permeabilizacji błony komórkowej oraz nie jest substratem transportera ABCB1 (glikoproteiny P) (Bodyak et al., 2021). Jest to szczególnie atrakcyjna właściwość w leczeniu nowotworów, które wykształciły lekooporność. Auristatin F jest chętnie badany pod kątem wykorzystania w tworzeniu leków typu ADC i jest silnym inhibitorem mikrotubul i środkiem uszkadzającym naczynia (Woitok et al., 2016).

Grupa badawcza firmy farmaceutycznej Mersana Therapeutics pod kierownictwem Natalya Bodyak dokonała charakterystyki in-vitro XMT-1536. Wykazano, że lek typu ADC cechuje się wysokim powinowactwem do peptydu odpowiadającego ludzkiemu NaPi2b oraz wysokim powinowactwem do linii komórkowej OVCAR3 (ludzkiego nabłonkowego nowotworu jajnika) wykazującej nadekspresję NaPi2b (około 66 000 antygenów NaPi2b na jedną komórkę). Po przyłączeniu do białka XMT-1536 trafiało do kompartmentu liposomalnego w przeciągu 3 godzin. Dodatkowo badania cytotoxycyzności leku na linii OVCAR3 wykazały wysoką cytotoxycyzność w stężeniach nanomolowych, która była wyraźnie wyższa niż w przypadku układu niezwiązanego z przeciwciałem. Komórki poddane działaniu XMT-1536 charakteryzowały się zatrzymaniem cyklu w fazie G2-M. Przeprowadzono również badania na indukowanym modelu guza na modelu zwierzęcym. Próbkę badaną stanowiło 10 myszy, którym podawano XMT-1536 w dawce 3 mg na kilogram masy ciała. W grupie tej uzyskano 3 przypadki pełnej regresji guza (CR), 4 przypadki częściowej regresji (PR), a różnica w medianie czasu do punktu końcowego w grupie leczonej w porównaniu z grupą kontrolną wyniosła 30,9 dnia. Dla porównania, kompleks IgG1-Dolaflexin (kompleks leku z niewiążącym przeciwciałem) podawany wraz z wolnym przeciwciałem XMT-1536 cechowało 0/10 przypadków pełnej lub częściowej regresji oraz brak opóźnienia wzrostu guza. Co więcej, lek cechował korzystny profil cytotoxycyzności. Dobrą informacją płynącą z badań był również brak akumulacji leku w płucach badanych zwierząt, czyli miejscu z naturalnie wysoką ekspresją NaPi2b oraz fakt, że stężenie leku było wyższe w rejonie guza niż w płucach. Przeprowadzone badania jasno potwierdzają wysoką wartość trwających obecnie prób klinicznych nad XMT-1536

(Bodyak et al., 2021). Obecnie trwająca próba kliniczna o numerze NCT03319628 badająca lek XMT-1536 w leczeniu pacjentów chorujących na raka jajnika opornego na platynę oraz niedrobnokomórkowego raka płuc z przerzutami jest w drugiej fazie badań klinicznych.

PODSUMOWANIE

Rak jajnika jest chorobą o zróżnicowanej genezie i różnej odpowiedzi na środki lecznicze. Pomimo powszechności tego nowotworu i intensywnych prac badawczych, jego leczenie wciąż stanowi poważne wyzwanie dla świata medycyny. Największe wyzwanie stanowi nawrotowy rak jajnika, gdyż jest to schorzenie o charakterze przewlekłym, a terapie rzadko skutkują całkowitym wyleczeniem. Dodatkowo, większość kobiet dotkniętych tą chorobą nie przeżywa dłużej niż 24 miesiące od momentu nawrotu. Z tego powodu na świecie wciąż poszukuje się nowych rozwiązań z dziedziny medycyny personalizowanej, a proponowane rozwiązania nakierowane są na konkretne cele molekularne, których nadekspresja wzrasta w nowotworze jajnika.

W artykule skupiono się na 3 celach molekularnych, które zdaniem autorów mają wysoki potencjał na wykorzystanie w skutecznej terapii raka jajnika. Są to MSLN, FR α oraz NAPI2b. Wszystkie te białka charakteryzuje nadekspresja w komórkach raka jajnika, jednak MSLN jest celem bardziej uniwersalnym, gdyż jego ekspresja jest homogeniczna, a ekspresja FR α oraz NAPI2b występuje tylko w niektórych typach OC. Z tego powodu, w celu przeprowadzenia skutecznej terapii, konieczne jest wykonywanie testów diagnostycznych na obecność konkretnych celi molekularnych u danej pacjentki.

Wszystkie 3 opisane białka są już przedmiotem trwających prób klinicznych. Najbardziej obiecujące wydają się leki typu ADC (koniugaty leków z przeciwciałami), które umożliwiają precyzyjne dostarczenie substancji aktywnej do komórek nowotworowych. Bardzo dobrą wiadomością jest niedawne dopuszczenie przez FDA leku typu ADC - mirwetuksymabu sorawtanzyny o nazwie handlowej ELAHERE, który zawiera przeciwciała anti-FR α . Co ciekawe, lek został dopuszczony wraz ze specjalnym testem potwierdzającym nadekspresję FR α , umożliwiającym podawanie go odpowiedniej grupie pacjentek. Pomimo trwających od wielu lat badań nad MSLN, FR α oraz NAPI2b wciąż pozostaje tajemnicą dokładny mechanizm w jaki przyczyniają się one do rozwoju nowotworu, dlatego jest to atrakcyjny i wartościowy temat do dalszych badań *in-vitro* i *in-vivo*.

LITERATURA

Ahmed, A. A. et al. (2010) 'Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary', *The Journal of Pathology*, 221(1), pp. 49–56. doi: <https://doi.org/10.1002/path.2696>.

Allard, J. et al. (2007) 'Overexpression of folate binding protein is associated with shortened progression-free survival in uterine adenocarcinomas', *Gynecologic Oncology*, 107(1), pp. 52–57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.05.018>.

Antony, A. C. (1996) 'Folate Receptors', *Annual Review of Nutrition*, 16(1), pp. 501–521. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.16.070196.002441>.

Armstrong, D. K. et al. (2013) 'Farletuzumab (a monoclonal antibody against folate receptor alpha) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer', *Gynecologic Oncology*, 129(3), pp. 452–458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.03.002>.

Armstrong, D. K. et al. (2021) 'Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology', *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(2), pp. 191–226. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0007>.

Audeh, M. W. et al. (2010) 'Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial', *The Lancet*, 376(9737), pp. 245–251. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60893-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60893-8).

Bax, H. J. et al. (2022) 'Folate receptor alpha in ovarian cancer tissue and patient serum is associated with

- disease burden and treatment outcomes', *British Journal of Cancer*, 128(2), pp. 342–353. doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02031-x>.
- Bera, T. K. and Pastan, I. (2000) 'Mesothelin Is Not Required for Normal Mouse Development or Reproduction', *Molecular and Cellular Biology*, 20(8), pp. 2902–2906. doi: <https://doi.org/10.1128/mcb.20.8.2902-2906.2000>.
- Bharadwaj, U. et al. (2011) 'Mesothelin overexpression promotes autocrine IL-6/sIL-6R trans-signaling to stimulate pancreatic cancer cell proliferation', *Carcinogenesis*, 32(7), pp. 1013–1024. doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr075>.
- Bocitto, M. and G. Kalb, R. (2011) 'Regulation of Foxo-Dependent Transcription by Post-Translational Modifications', *Current Drug Targets*, 12(9), pp. 1303–1310. doi: <https://doi.org/10.2174/138945011796150316>.
- Bodyak, N. et al. (2021) 'The Dolaflexin-based Antibody–Drug Conjugate XMT-1536 Targets the Solid Tumor Lineage Antigen SLC34A2/NaPi2b', *Molecular Cancer Therapeutics*, 20(5), pp. 896–905. doi: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-20-0183>.
- Boshnjaku, V. et al. (2012) 'Nuclear localization of folate receptor alpha: a new role as a transcription factor', *Scientific Reports*, 2(1). doi: <https://doi.org/10.1038/srep00980>.
- Bruney, L. et al. (2014) 'Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent ectodomain shedding of mucin16/CA-125 on ovarian cancer cells modulates adhesion and invasion of peritoneal mesothelium', *Biological Chemistry*, 395(10), pp. 1221–1231. doi: <https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0155>.
- C. Sapede et al. (2008) 'Aberrant splicing and protease involvement in mesothelin release from epithelioid mesothelioma cells', *Cancer Science*, 99(3), pp. 590–594. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00715.x>.
- Cabasag, C. J. et al. (2022) 'Ovarian cancer today and tomorrow: a global assessment by world region and Human Development Index using GLOBOCAN 2020', *International Journal of Cancer*. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.34002>.
- Calo, C. and O'Malley, D. M. (2020) 'Antibody-drug conjugates for the treatment of ovarian cancer', *Expert Opinion on Biological Therapy*, 21(7), pp. 875–887. doi: <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1776253>.
- Chang, K. et al. (1992) 'Characterization of the antigen (CAK1) recognized by monoclonal antibody K1 present on ovarian cancers and normal mesothelium.', *PubMed*, 52(1), pp. 181–6.
- Chang, K. and Pastan, I. (1996) 'Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers.', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(1), pp. 136–140. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.1.136>.
- Chen, D. R. et al. (2010) 'SLC34A2 as a novel marker for diagnosis and targeted therapy of breast cancer.', *PubMed*, 30(10), pp. 4135–40.
- Chen, H. et al. (2017) 'Tubulin Inhibitor-Based Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy', *Molecules*, 22(8), p. 1281. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22081281>.
- Coelho, R. et al. (2020) 'Regulation of invasion and peritoneal dissemination of ovarian cancer by mesothelin manipulation', *Oncogenesis*, 9(6), pp. 1–12. doi: <https://doi.org/10.1038/s41389-020-00246-2>.

- Ebel, W. et al. (2007) 'Preclinical evaluation of MORAb-003, a humanized monoclonal antibody antagonizing folate receptor-alpha', *Cancer Immunity*, 7, p. 6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17346028/> (Accessed: 27 December 2023).
- Emir Senturk et al. (2010) 'A critical re-appraisal of BRCA1 methylation studies in ovarian cancer', *Gynecologic Oncology*, 119(2), pp. 376–383. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.07.026>.
- Feng, F. et al. (2020) 'Level of mesothelin expression can indicate the prognosis of malignant pleural mesothelioma', *Translational Cancer Research*, 9(12), pp. 7479–7485. doi: <https://doi.org/10.21037/tcr-19-2027>.
- Firestone, G., Giampaolo, J. and O'Keeffe, B. (2003) 'Stimulus-Dependent Regulation of Serum and Glucocorticoid Inducible Protein Kinase (SGK) Transcription, Subcellular Localization and Enzymatic Activity', *Cellular Physiology and Biochemistry*, 13(1), pp. 1–12. doi: <https://doi.org/10.1159/000070244>.
- Gilley, J., Coffey, P. J. and Ham, J. (2003) 'FOXO transcription factors directly activate bim gene expression and promote apoptosis in sympathetic neurons', *The Journal of Cell Biology*, 162(4), pp. 613–622. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.200303026>.
- Golfier, S. et al. (2014) 'Anetumab Raptansine: A Novel Mesothelin-Targeting Antibody-Drug Conjugate Cures Tumors with Heterogeneous Target Expression Favored by Bystander Effect', *Molecular Cancer Therapeutics*, 13(6), pp. 1537–1548. doi: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-13-0926>.
- Gryshkova, V. et al. (2009) 'The study of phosphate transporter NAPI2B expression in different histological types of epithelial ovarian cancer', *Experimental Oncology*, 31(1), pp. 37–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300415/> (Accessed: 27 December 2023).
- Gubbels, J. A. et al. (2006) 'Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors', *Molecular Cancer*, 5(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1476-4598-5-50>.
- Hashimoto, M. et al. (2000) 'Isolation and Localization of Type IIb Na/Pi Cotransporter in the Developing Rat Lung', *American Journal of Pathology*, 157(1), pp. 21–27. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)64512-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64512-9).
- Hassan, R. et al. (2020) 'First-in-Human, Multicenter, Phase I Dose-Escalation and Expansion Study of Anti-Mesothelin Antibody-Drug Conjugate Anetumab Raptansine in Advanced or Metastatic Solid Tumors', *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(16), pp. 1824–1835. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02085>.
- Haunschild, C. E. and Tewari, K. S. (2020) 'Bevacizumab use in the frontline, maintenance and recurrent settings for ovarian cancer', *Future Oncology*, 16(7), pp. 225–246. doi: <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0042>.
- He, J. et al. (2020) 'SLC34A2 simultaneously promotes papillary thyroid carcinoma growth and invasion through distinct mechanisms', *Oncogene*, 39(13), pp. 2658–2675. doi: <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1181-z>.
- Heo, Y.-A. (2023) 'Mirvetuximab Soraptansine: First Approval', *Drugs*, 83(3). doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01834-3>.
- Herzog, T. J. et al. (2023) 'Randomized phase II trial of farletuzumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in low CA-125 platinum-sensitive ovarian cancer', *Gynecologic Oncology*, 170, pp. 300–308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.01.003>.

- Hilfiker, H. et al. (1998) 'Characterization of a murine type II sodium-phosphate cotransporter expressed in mammalian small intestine', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(24), pp. 14564–14569. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14564>.
- Hilliard, T. S. et al. (2021) 'Host Mesothelin Expression Increases Ovarian Cancer Metastasis in the Peritoneal Microenvironment', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), pp. 12443–12443. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222212443>.
- Huang, H. and Tindall, D. J. (2007) 'Dynamic FoxO transcription factors', *Journal of Cell Science*, 120(15), pp. 2479–2487. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.001222>.
- Huo, Q. et al. (2021) 'Free CA125 promotes ovarian cancer cell migration and tumor metastasis by binding Mesothelin to reduce DKK1 expression and activate the SGK3/FOXO3 pathway', *International Journal of Biological Sciences*, 17(2), pp. 574–588. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.52097>.
- Jalid Sehouli et al. (2009) 'Pegylated liposomal doxorubicin (CAELYX®) in patients with advanced ovarian cancer: results of a German multicenter observational study', *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 64(3), pp. 585–591. doi: <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0909-1>.
- Jones, S. et al. (2010) 'Frequent Mutations of Chromatin Remodeling Gene ARID1A in Ovarian Clear Cell Carcinoma', *Science*, 330(6001), pp. 228–231. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1196333>.
- Kalli, K. R. et al. (2008) 'Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer', *Gynecologic Oncology*, 108(3), pp. 619–626. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.11.020>.
- Kareva, I. (2013) 'Biological Stoichiometry in Tumor Micro-environments', *PLoS ONE*. Edited by J. A. Coles, 8(1), p. e51844. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051844>.
- Khalil, M. W. et al. (2006) 'Mechanism of Action of Tubulysin, an Antimitotic Peptide from Myxobacteria', *ChemBioChem*, 7(4), pp. 678–683. doi: <https://doi.org/10.1002/cbic.200500421>.
- Kojima, T. et al. (1995) 'Molecular Cloning and Expression of Megakaryocyte Potentiating Factor cDNA', 270(37), pp. 21984–21990. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.37.21984>.
- Kossai, M. et al. (2017) 'Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease', *Pathobiology*, 85(1-2), pp. 41–49. doi: <https://doi.org/10.1159/000479006>.
- Kurman, R. J. and World Health Organization (2014) WHO classification of tumours of female reproductive organs : [this book reflects the views of a working group that convened for a consensus and editorial meeting at the International Agency for Research on Cancer, Lyon, 13-15 June 2013]. Lyon: Internat. Agency For Research On Cancer.
- Kwolek, D. G. et al. (2023) 'Ovarian, Uterine, and Vulvovaginal Cancers: Screening, Treatment Overview, and Prognosis', *Medical Clinics*, 107(2), pp. 329–355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.10.016>.
- Larson, N. et al. (2013) 'Biodegradable multiblock poly(N-2-hydroxypropyl)methacrylamide gemcitabine and paclitaxel conjugates for ovarian cancer cell combination treatment', *International Journal of Pharmaceutics*, 454(1), pp. 435–443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.06.046>.
- Ledermann, J. A., Canevari, S. and Thigpen, T. (2015) 'Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments', *Annals of Oncology*, 26(10), pp. 2034–2043. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv250>.

- Leung, F. et al. (2013) 'Folate-receptor 1 (FOLR1) protein is elevated in the serum of ovarian cancer patients', *Clinical Biochemistry*, 46(15), pp. 1462–1468. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.03.010>.
- Li, M. et al. (2008) 'Mesothelin is a malignant factor and therapeutic vaccine target for pancreatic cancer', *Molecular Cancer Therapeutics*, 7(2), pp. 286–296. doi: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-07-0483>.
- Lisio, M.-A. et al. (2019) 'High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), p. 952. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20040952>.
- Liu, Y. et al. (2018) 'Critical role of FOXO3a in carcinogenesis', *Molecular Cancer*, 17(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0856-3>.
- Markman, M. (2003) 'Optimizing primary chemotherapy in ovarian cancer', *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 17(4), pp. 957–968. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(03\)00058-3](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(03)00058-3).
- Matulonis, U. A. et al. (2023) 'Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study', *Journal of Clinical Oncology*, 41(13). doi: <https://doi.org/10.1200/jco.22.01900>.
- Momenimovahed, Z. et al. (2019) 'Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors', *International Journal of Women's Health*, Volume 11, pp. 287–299. doi: <https://doi.org/10.2147/ijwh.s197604>.
- Naumann, R. W. et al. (2013) 'PRECEDENT: A Randomized Phase II Trial Comparing Vintafolide (EC145) and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Combination Versus PLD Alone in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 31(35), pp. 4400–4406. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.7685>.
- Nurgalieva, A. K. et al. (2021) 'Sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b as a potential predictive marker for targeted therapy of ovarian cancer', *Biochemistry and Biophysics Reports*, 28, p. 101104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101104>.
- O'Connor, C. et al. (2021) 'Folate transporter dynamics and therapy with classic and tumor-targeted antifolates', *Scientific Reports*, 11(1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85818-x>.
- O'Shannessy, D. J. et al. (2012) 'Folate receptor alpha (FRA) expression in breast cancer: identification of a new molecular subtype and association with triple negative disease', *SpringerPlus*, 1(1). doi: <https://doi.org/10.1186/2193-1801-1-22>.
- Ogundipe, O. D., Oluwabukunmi Olajubutu and Adesina, S. K. (2023) 'Targeted drug conjugate systems for ovarian cancer chemotherapy', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165, pp. 115151–115151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115151>.
- Papa, A. et al. (2016) 'Update on Poly-ADP-ribose polymerase inhibition for ovarian cancer treatment', *Journal of Translational Medicine*, 14(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1027-1>.
- Pfisterer, J. et al. (2006) 'Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG', *Journal of Clinical Oncology*, 24(29), pp. 4699–4707. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.0913>.
- Quanz, M. et al. (2018) 'Anetumab ravtansine inhibits tumor growth and shows additive effect in combination with targeted agents and chemotherapy in mesothelin-expressing human ovarian cancer models', *Oncotarget*, 9(75), pp. 34103–34121. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26135>.

- Rangel, L. B. A. et al. (2003) 'Characterization of novel human ovarian cancer-specific transcripts (HOSTs) identified by serial analysis of gene expression', *Oncogene*, 22(46), pp. 7225–7232. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207008>.
- Rottey, S. et al. (2021) 'Phase I/IIa Trial of BMS-986148, an Anti-mesothelin Antibody–drug Conjugate, Alone or in Combination with Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors', *Clinical Cancer Research*, 28(1), pp. 95–105. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-1181>.
- Rump, A. et al. (2003) 'Binding of Ovarian Cancer Antigen CA125/MUC16 to Mesothelin Mediates Cell Adhesion', *Journal of Biological Chemistry*, 279(10), pp. 9190–9198. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.m312372200>.
- Santin, A. D. et al. (2022) 'Safety and activity of anti-mesothelin antibody–drug conjugate anetumab ravtansine in combination with pegylated-liposomal doxorubicin in platinum-resistant ovarian cancer: multicenter, phase Ib dose escalation and expansion study', *International Journal of Gynecological Cancer*, 33(4), pp. 1–9. doi: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003927>.
- Scholler, N. et al. (1999) 'Soluble member(s) of the mesothelin/megakaryocyte potentiating factor family are detectable in sera from patients with ovarian carcinoma', 96(20), pp. 11531–11536. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.20.11531>.
- Scholler, N. et al. (2007) 'Development of a CA125-mesothelin cell adhesion assay as a screening tool for biologics discovery', *Cancer Letters*, 247(1), pp. 130–136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.03.029>.
- Seiji Mabuchi et al. (2008) 'Maintenance Treatment with Bevacizumab Prolongs Survival in an In vivo Ovarian Cancer Model', *Clinical Cancer Research*, 14(23), pp. 7781–7789. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-0243>.
- Shi, H., Guo, J. and Li, C. (2015) 'A current review of folate receptor alpha as a potential tumor target in non-small-cell lung cancer', *Drug Design, Development and Therapy*, 9, p. 4989. doi: <https://doi.org/10.2147/dddt.s90670>.
- Shigemasa Takamizawa et al. (2022) 'High mesothelin expression is correlated with non-squamous cell histology and poor survival in cervical cancer: a retrospective study', *BMC Cancer*, 22(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10277-0>.
- Shih, I.-M. and Kurman, R. J. (2004) 'Ovarian Tumorigenesis', *The American Journal of Pathology*, 164(5), pp. 1511–1518. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63708-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63708-x).
- Shimizu, T. et al. (2021) 'First-in-Human Phase 1 Study of MORAb-202, an Antibody–Drug Conjugate Comprising Farletuzumab Linked to Eribulin Mesylate, in Patients with Folate Receptor- α -Positive Advanced Solid Tumors', *Clinical Cancer Research*, 27(14), pp. 3905–3915. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-4740>.
- Sierra, E. E. et al. (1995) 'Comparison of transport properties of the reduced folate carrier and folate receptor in murine L1210 leukemia cells', *Biochemical Pharmacology*, 50(8), pp. 1287–1294. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)94097-y](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)94097-y).
- Spicer, J. et al. (2023) 'Safety and anti-tumour activity of the IgE antibody MOv18 in patients with advanced solid tumours expressing folate receptor-alpha: a phase I trial', *Nature Communications*, 14(1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39679-9>.

Sung, H. et al. (2021) 'Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality

Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries', *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), pp. 209–249. Available at: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>.

Susman, E. (2011) 'NCCN Updates Ovarian Cancer Guidelines', *Oncology Times*, 33(7), pp. 17–18. doi: <https://doi.org/10.1097/01.cot.0000397191.46574.8b>.

Torre, L. A. et al. (2018) 'Ovarian cancer statistics, 2018', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(4), pp. 284–296. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21456>.

Traebert, M. et al. (1999) 'Expression of type II Na-Picotrporter in alveolar type II cells', *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 277(5), pp. L868–L873. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.1999.277.5.1868>.

Valeska Moentenich et al. (2020) 'Mesothelin expression in esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma and its possible impact on future treatment strategies', *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12, p. 175883592091757-175883592091757. doi: <https://doi.org/10.1177/1758835920917571>.

Vergote, I. et al. (2016) 'A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study to Assess Efficacy and Safety of Weekly Farletuzumab in Combination With Carboplatin and Taxane in Patients With Ovarian Cancer in First Platinum-Sensitive Relapse', *Journal of Clinical Oncology*, 34(19), pp. 2271–2278. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2015.63.2596>.

Vergote, I. and Leamon, C. P. (2015) 'Vintafolide: a novel targeted therapy for the treatment of folate receptor expressing tumors', *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 7(4), pp. 206–218. doi: <https://doi.org/10.1177/1758834015584763>.

Visentin, M., Zhao, R. and Goldman, I. D. (2012) 'Augmentation of Reduced Folate Carrier-Mediated Folate/Antifolate Transport through an Antiport Mechanism with 5-Aminoimidazole-4-Carboxamide Riboside Monophosphate', *Molecular Pharmacology*, 82(2), pp. 209–216. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.112.078642>.

Wagner, C. A. et al. (2013) 'The SLC34 family of sodium-dependent phosphate transporters', *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 466(1), pp. 139–153. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1418-6>.

Weekes, C. D. et al. (2016) 'Phase I Study of DMOT4039A, an Antibody-Drug Conjugate Targeting Mesothelin, in Patients with Unresectable Pancreatic or Platinum-Resistant Ovarian Cancer', *Molecular Cancer Therapeutics*, 15(3), pp. 439–447. doi: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0693>.

Weidemann, S. et al. (2023) 'High Homogeneity of Mesothelin Expression in Primary and Metastatic Ovarian Cancer', *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 31(2), pp. 77–83. doi: <https://doi.org/10.1097/pai.0000000000001097>.

Woitok, M. et al. (2016) 'The efficient elimination of solid tumor cells by EGFR-specific and HER2-specific scFv-SNAP fusion proteins conjugated to benzylguanine-modified auristatin F', *Cancer Letters*, 381(2), pp. 323–330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.08.003>.

Xie, H. et al. (2020) 'Therapeutic applications of PARP inhibitors in ovarian cancer', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, p. 110204. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110204>.

Xu, H. et al. (1999) 'Molecular Cloning, Functional Characterization, Tissue Distribution, and Chromosomal Localization of a Human, Small Intestinal Sodium-Phosphate (Na⁺-Pi) Transporter (SLC34A2)', *Genomics*, 62(2), pp. 281–284. doi: <https://doi.org/10.1006/geno.1999.6009>.

Ye, W. et al. (2017) 'Overexpression of SLC34A2 is an independent prognostic indicator in bladder cancer

and its depletion suppresses tumor growth via decreasing c-Myc expression and transcriptional activity', *Cell Death & Disease*, 8(2), pp. e2581–e2581. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.13>.

Zhao, X.-Y. et al. (2016) 'Novel Antibody Therapeutics Targeting Mesothelin In Solid Tumors', *Clinical Cancer Drugs*, 3(2), pp. 76–86. doi: <https://doi.org/10.2174/2212697x03666160218215744>.

§ Praca wpłynęła do redakcji: 01.01.2024r.
Zrecenzowano: 01.02.2024r.
Przyjęto do druku: 06.02.2024r.

Katarzyna Agnieszka Piekacz , Beata Szczepanik 

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych, Instytut Chemii,
Zakład Chemii Fizycznej i Teoretycznej, ul. Uniwersytecka 7, 25-406 Kielce
e-mail: katarzyna.piekacz@interia.pl

ZASTOSOWANIE MINERAŁÓW ILASTYCH DO USUWANIA TETRACYKLINY I CYPROFLOKSACYNY Z WODY APPLICATION OF CLAY MINERALS FOR REMOVING TETRACYCLINE AND CIPROFLOXACIN FROM WATER

ABSTRACT

The occurrence of antibiotics in the environment even at low concentrations for long periods of time can cause risks to the environment and human health. Currently, they are not completely eliminated from effluents and enter the environment. Thus, it is important to design effective and low-cost technologies to remove these compounds from water. Adsorption is a simple, efficient, and inexpensive technique. For the removal of antibiotics, clay minerals have gained attention as materials that are readily available, inexpensive and have good removal efficiencies. Therefore, the purpose of this work was to investigate the feasibility of using three clay minerals – bentonite, halloysite and montmorillonite to remove two selected antibiotics from water tetracycline and ciprofloxacin. The effects of adsorbent type, mass, and concentration on the adsorption process of these compounds from water were studied. The mass and concentration dependent removal rates of tetracycline on bentonite are 90-97%, on montmorillonite 48-98%, and on halloysite 20-82%, respectively. For ciprofloxacin on bentonite, they are 82-91%, on montmorillonite 79-100%, and on halloysite 48-91%, respectively. The kinetics of the adsorption process of tetracycline and ciprofloxacin on bentonite was also investigated. The study showed that adsorption occurs according to a pseudo-second-order kinetic model for both antibiotics. The adsorption process of tetracycline and ciprofloxacin follows the Langmuir model. The adsorption capacities for bentonite are: 87,72 mg/g for tetracycline and 95,24 mg/g for ciprofloxacin. All the clay minerals studied can be used as adsorbents to remove these antibiotics from water.

KEY WORDS: antibiotics, clay minerals, adsorption, kinetics.

STRESZCZENIE

Występowanie antybiotyków w środowisku nawet przy niskich stężeniach przez długi czas może powodować zagrożenie dla środowiska naturalnego i ludzkiego zdrowia. Obecnie antybiotyki nie są w pełni usuwane ze ścieków i przedostają się do środowiska wodnego. Zatem istotne jest poszukiwanie skutecznych i tanich technologii usuwania tych związków z wody. Adsorpcja jest techniką prostą, wydajną i niedrogą. Wśród adsorbentów stosowanych do usuwania antybiotyków z wody zwracają uwagę minerały ilaste jako materiały łatwo dostępne, tanie i o dobrej wydajności usuwania. Celem tej pracy było zbadanie możliwości zastosowania trzech minerałów ilastych – bentonitu, haloizytu oraz montmorylonitu do usuwania dwóch wybranych antybiotyków z wody - tetracykliny i cyprofloksacyny. Zbadano wpływ rodzaju adsorbentu, masy adsorbentu i stężenia roztworu antybiotyku na proces adsorpcji tych związków z wody. Wartości stopnia usuwania tetracykliny w zależności od masy i stężenia na bentonicie wynoszą odpowiednio 90-97%, na montmorylonicie 48-98%, a na haloizycie 20-82%. W przypadku cyprofloksacyny na bentonicie wynoszą odpowiednio 82-91%, na montmorylonicie 79-100%, na haloizycie 48-91%. Zbadano również kinetykę procesu adsorpcji tetracykliny i cyprofloksacyny na bentonicie. Badania wykazały,

STRESZCZENIE że adsorpcja zachodzi zgodnie z modelem kinetycznym pseudo-drugiego rzędu dla obydwu antybiotyków na bentonicie. Proces adsorpcji tetracykliny i cyprofloksacyny przebiega zgodnie z modelem Langmuira. Pojemności adsorpcyjne dla bentonitu wynoszą: 87,72 mg/g w przypadku tetracykliny i 95,24 mg/g w przypadku cyprofloksacyny. Wszystkie badane minerały ilaste mogą być wykorzystane jako adsorbenty do usuwania tych antybiotyków

SŁOWA KLUCZOWE: antybiotyki, minerały ilaste, adsorpcja, kinetyka.

WPROWADZENIE

Antybiotyki są najczęściej stosowanymi lekami wśród farmaceutyków, co powoduje, że ich konsumpcja na świecie stale rośnie. Związane jest to z ciągłym wzrostem populacji ludzi i rosnącym zapotrzebowaniem na białko zwierzęce. Oprócz antybiotyków stosowanych u ludzi, również w hodowli zwierząt wykorzystuje się bardzo często duże ilości tych związków (Kovalakova et al., 2020).

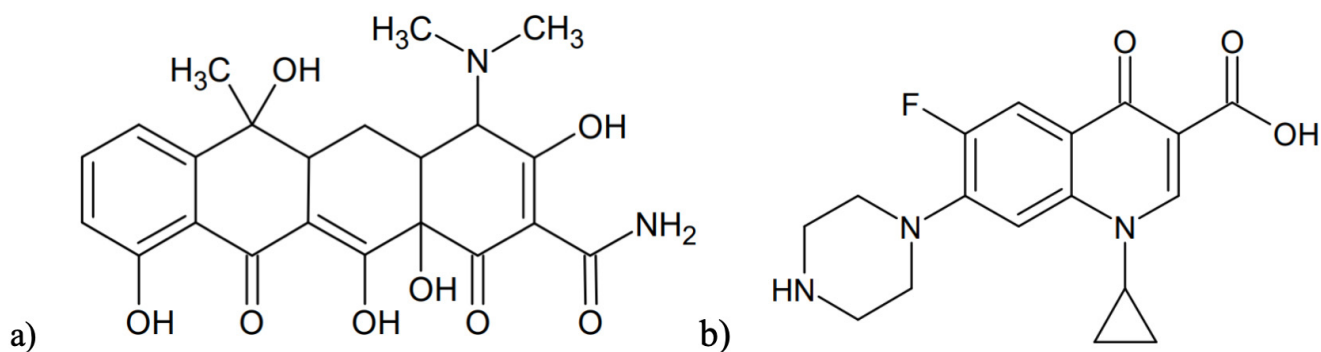
Antybiotyki często nie są w pełni metabolizowane, około 50-80% antybiotyku jest wydalane w aktywnej postaci (Gothwal and Shashidhar, 2015). Obecność antybiotyków w zbiornikach wodnych stanowi zagrożenie dla zdrowia ludzkiego i środowiska naturalnego (Liu et al., 2019). Najbardziej niepokojące są pozostałości tych antybiotyków, które mogą indukować geny oporności na antybiotyki (Antibiotic Resistans Genes – ARGs). Obecnie oczyszczalnie ścieków nie usuwają całkowicie antybiotyków. Stężenia związków farmaceutycznych w ściekach domowych zazwyczaj podawane są w zakresie ng do $\mu\text{g}/\text{dm}^3$, ich stężenie może sięgać mg/dm^3 w ściekach szpitalnych i przemysłu farmaceutycznego (Maged et al., 2020). Batt et al., określili występowanie wybranych antybiotyków w oczyszczalniach ścieków, np. stężenie cyprofloksacyny wynosiło 0,2-1,4 $\mu\text{g}/\text{dm}^3$, a tetracykliny 0,061-1,1 $\mu\text{g}/\text{dm}^3$ (Batt et al., 2007). Zatem potrzebne jest opracowanie nowych, tanich i skutecznych technologii usuwania tych substancji z wody.

Adsorpcja jest powszechnie stosowaną techniką usuwania związków organicznych z roztworów wodnych (Ahmed et al., 2015). Jako adsorbenty do usuwania antybiotyków z wody zaproponowano między innymi węgle aktywne, zeolity, hydrożele oraz tlenek grafenu. Stosowanie tych materiałów jako adsorbentów ma ograniczenia związane z niskim stopniem usuwania, wysokim kosztem otrzymania i brakiem możliwości recyklingu. Obiecującymi adsorbentami antybiotyków są minerały ilaste. Posiadają one wiele zalet jak łatwa dostępność, niski koszt, duża powierzchnia właściwa. Ponadto minerały ilaste można poddawać różnym modyfikacjom poprawiając ich zdolności adsorpcyjne związków organicznych (Haciosmanoğlu et al., 2022).

Celem tej pracy było zbadanie możliwości zastosowania trzech minerałów ilastych: bentonitu (BT), haloizytu (HW) i montmorylonitu (MT) do usuwania tetracykliny i cyprofloksacyny z wody. Zbadano wpływ masy adsorbentu oraz czasu kontaktu adsorbentu z adsorbentem na proces adsorpcji.

MATERIAŁY I METODY

Do przeprowadzenia badań wykorzystano: bentonit magnezowy (Tolsa), montmorylonit (Sigma Aldrich), haloizyt (kopalnia „Dunino”, koło Legnicy), chlorowodurek tetracykliny (Pol Aura), cyprofloksacynę (Pol Aura) (rys. 1) oraz wodę dejonizowaną.



RYSUNEK 1. Wzór strukturalny tetracykliny (a) i cyprofloksacyny (b). Opracowanie własne.

APARATURA

Parametry struktury porowatej bentonitu oraz haloizytu wyznaczono na podstawie niskotemperaturowych izoterm adsorpcji-desorpcji azotu (-196°C) z użyciem objętościowego analizatora adsorpcyjnego ASAP 2020 firmy Micromeritics. Przed wykonaniem pomiaru próbki odgazowano w temp. 200°C przez 2 godz. Powierzchnia właściwa została wyznaczona za pomocą metody Brunauera-Emmetta-Tellera (SBET) na podstawie uzyskanych izoterm adsorpcji w przedziale ciśnień względnych 0,05-0,2 biorąc pod uwagę powierzchnię zajmowaną przez pojedynczą cząsteczkę azotu w monowarstwie adsorpcyjnej ($0,162\text{ nm}^2$). Całkowitą objętość porów (V_p), która jest sumą objętości mikroporów (V_{mi}) oraz objętości mezoporów (V_{me}) wyznaczono z jednego punktu izoterm adsorpcji azotu odpowiadającemu ciśnieniu względnemu $p/p_0 = 0,99$. Obliczono również mezoporowatość jako stosunek V_{me}/V_t (Choma et al., 2012). Widma FT-IR zarejestrowano przy użyciu spektrometru Perkin-Elmer Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR, który posiada monolityczny kryształ diamentowy i przystawkę ATR.

Spektrofotometr UV-Vis Shimadzu UV-1800 używano do rejestracji widm absorpcji w zakresie UV-Vis roztworów tetracykliny oraz cyprofloksacyny przed i po adsorpcji.

METODYKA POMIARÓW ADSORPCJI

Masy adsorbentów wynosiły od 0,01 g do 0,1 g, a stężenia roztworów antybiotyków od 15 do 50 mg/dm^3 . Naważkę adsorbentu umieszczano w kolbie stożkowej, po czym dodawano określoną objętość roztworu antybiotyku i wytrząsano przez 24 godz. Po tym czasie z roztworu pobierano próbkę (za pomocą strzykawki z filtrem) i mierzono widma absorpcji roztworu w kuwetach kwarcowych o grubości warstwy 1 cm z zastosowaniem wody dejonizowanej jako roztworu odniesienia. Dla roztworów tetracykliny wartość absorbancji odczytywano przy długości fali 357 nm, a dla roztworów cyprofloksacyny przy długości fali 271 nm.

$$\%R = \frac{C_0 - C_e}{C_0} \cdot 100\% \quad (1)$$

gdzie:

C_0 – stężenie początkowe roztworu antybiotyku (mg/dm^3),

C_e – stężenie równowagowe roztworu antybiotyku (mg/dm^3)

Pojemność adsorpcyjną q_e (mg/g) wyznaczono na podstawie równania:

$$q_e = \frac{C_0 - C_e}{m} \cdot V \quad (2)$$

gdzie:

m – masa minerału (g),

V – objętość roztworu antybiotyku (dm^3)

WYNIKI I DISKUSJA

CHARAKTERYSTYKA MINERAŁÓW

W tabeli 1 przedstawiono parametry struktury porowatej bentonitu, haloizytu oraz montmorylonitu. Bentonit i montmorylonit posiadają dużo większą wartość powierzchni właściwej (S_{BET}) niż haloizyt. Wszystkie minerały charakteryzują się mezoporowatością sięgającą 88-99%.

Głównym składnikiem bentonitu jest montmorylonit (Zuzana et al., 2012), ponadto zawiera on również kwarc, gips, kalcyt, dolomit, skałen, muskowitz, plagioklas, biotyt i związki żelaziste (Reddy et al., 2017).

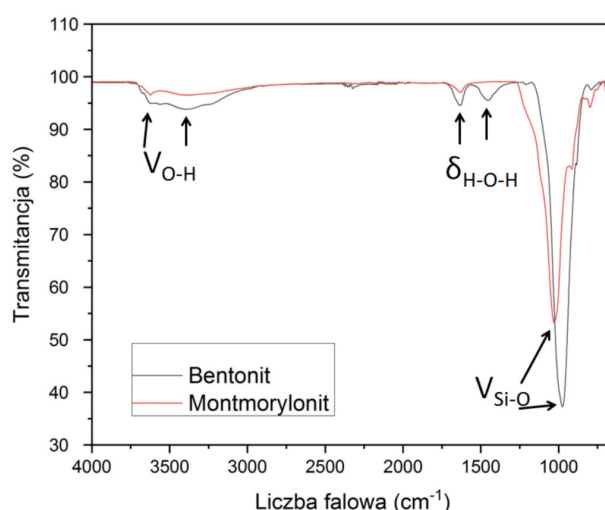
Rys. 2 i 3 przedstawiają widma absorpcji minerałów w zakresie podczerwieni. W widmach obserwuje się pasma charakterystyczne dla minerałów ilastych. W widmach przedstawionych na rysunku 2 widać wyraźne różnice. W widmie montmorylonitu nie pojawia się pasmo w zakresie liczb falowych $1400\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$, ponadto pasma mają mniejszą intensywność. Pasma pojawiające się przy liczbie falowej 3622 cm^{-1} spowodowane jest drganiem rozciągającymi strukturalnych grup hydroksylowych ($\nu_{\text{O-H}}$). Symetrycznym

TABELA 1. Parametry struktury porowatej adsorbentów.

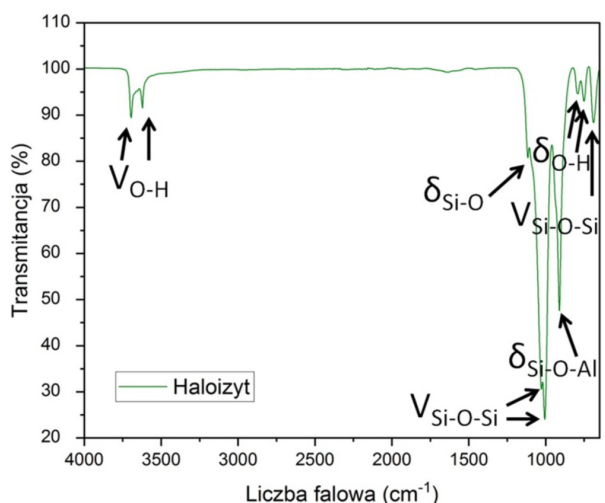
| Adsorbent | S_{BET} (m ² /g) | V_t (cm ³ /g) | V_{mi} (cm ³ /g) | V_{me} (cm ³ /g) | Mezoporowatość (%) | Odnosnik literaturowy |
|-----------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|-----------------------|
| BT | 206,2 | 0,2419 | 0,0290 | 0,2129 | 88 | - |
| MT | 164,8 | 0,2710 | 0,0170 | 0,2540 | 94 | Shattar et al., 2017 |
| HW | 51,9 | 0,2352 | 0,0019 | 0,2333 | 99 | - |

i asymetrycznym drganiom rozciągającym grup OH (ν_{OH}) odpowiada pasmo przy liczbie falowej 3388 cm⁻¹. Przy liczbie falowej 1622 i 1629 cm⁻¹ występuje pasmo odpowiadające drganiom zginającym cząsteczek wody (δ_{H-O-H}). W zakresie liczb falowych 950-1100 cm⁻¹ pojawiają się pasma, które odpowiadają drganiom rozciągającym wiązania Si-O (ν_{Si-O}) (Olegario and Gili, 2021; Banik et al., 2015).

W widmie haloizytu (rys. 3.) można zaobserwować dwa charakterystyczne pasma, które odpowiadają drganiom rozciągającym wiązań OH połączonych z dwoma atomami glinu (ν_{O-H}) przy liczbach falowych 3695 i 3622 cm⁻¹. Drgania rozciągające wiązania Si-O-Si ($\nu_{Si-O-Si}$) przypisuje się liczbom falowym 1028, 1006 i 689 cm⁻¹. Pasma przy liczbie falowej 911 cm⁻¹ ($\delta_{Si-O-Al}$) odpowiada drganiom deformacyjnym grup OH (obecnych wewnątrz haloizytu), a pasma przy liczbach falowych 791 i 751 cm⁻¹ odpowiadają drganiom deformacyjnym grup hydroksylowych (δ_{O-H}) (Szczepanik et al., 2015).



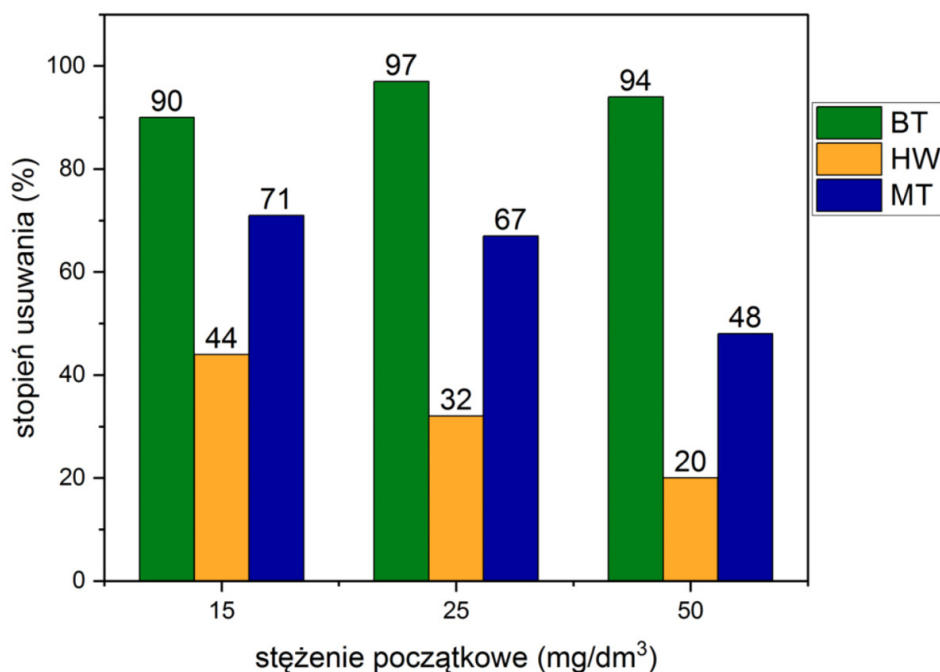
RYSUNEK 2. Widma FT-IR bentonitu i montmorylonitu.



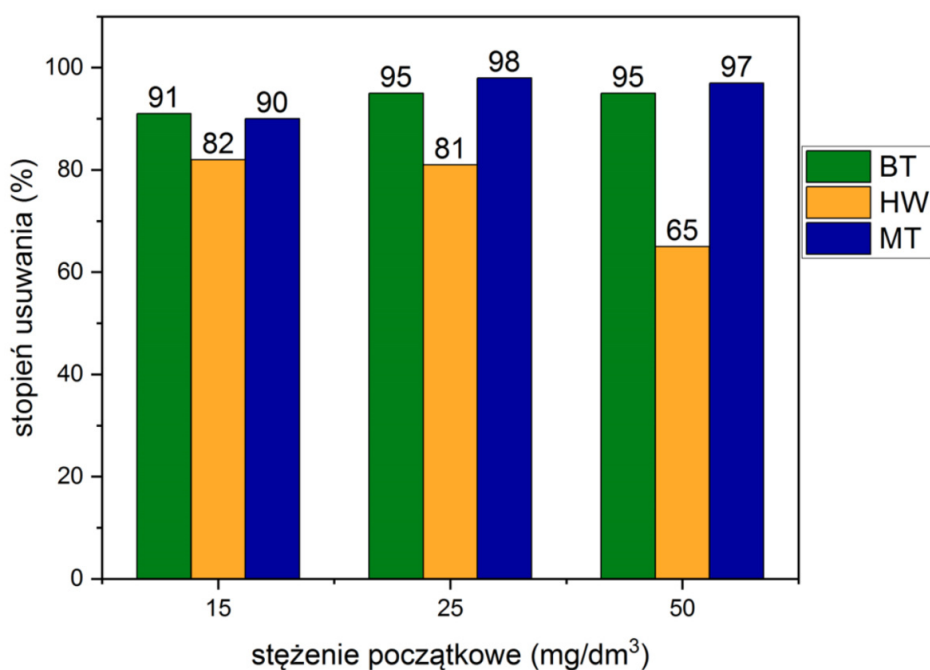
RYSUNEK 3. Widmo FT-IR haloizytu.

ADSORPCJA TETRACYKLINY/CYPROFLOKSACYNY NA MINERALE ILASTYM

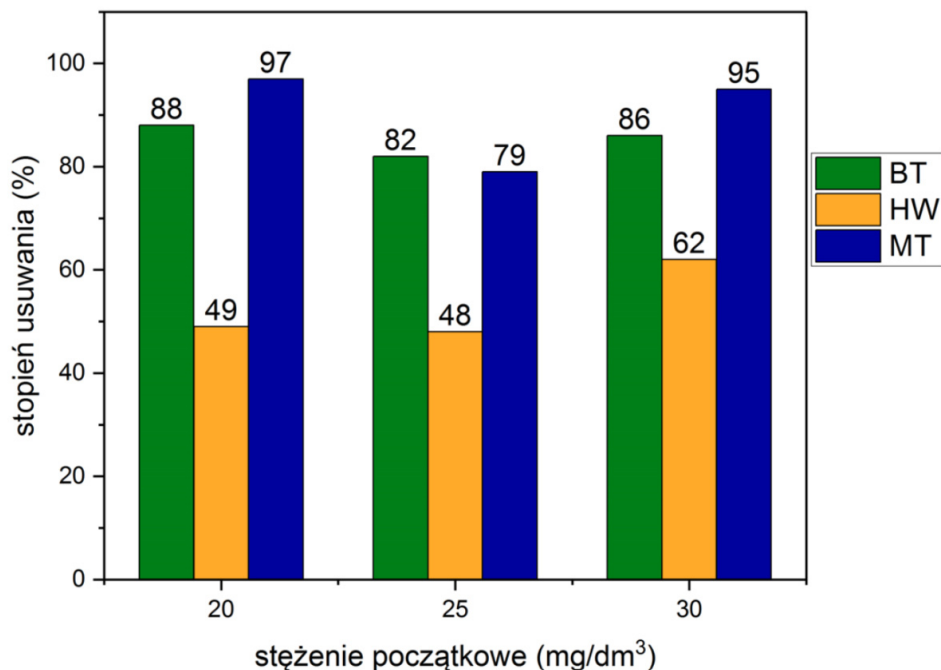
Wpływ stężenia roztworu oraz masy minerału ilastego na adsorpcję antybiotyku przedstawiono na rys. 4 - 7. Stopień usuwania antybiotyku wzrasta wraz z zastosowaniem większej masy minerału. Przy zastosowaniu masy adsorbentu 0,01 g (rys. 4) bentonit wykazuje lepsze zdolności adsorpcyjne tetracykliny niż w przypadku pozostałych minerałów. Haloizyt jest mniej wydajnym adsorbentem do usuwania obu antybiotyków. W przypadku zastosowania masy adsorbentu 0,05 g (rys. 6 i 7) wartości stopnia usuwania roztworu tetracykliny sięgają wartości 98%, a dla cyprofloksacyny 100%. Bentonit i montomorylonit w porównywalnym stopniu usuwają cyprofloksacynę z wody niezależnie od stężenia początkowego roztworu antybiotyku. Optymalna ilość adsorbentu do usuwania tetracykliny z wody to masa 0,01 g w przypadku bentonitu. Dla haloizytu by uzyskać podobne wartości stopnia usuwania jak dla bentonitu potrzebna jest pięć razy większa masa adsorbentu.



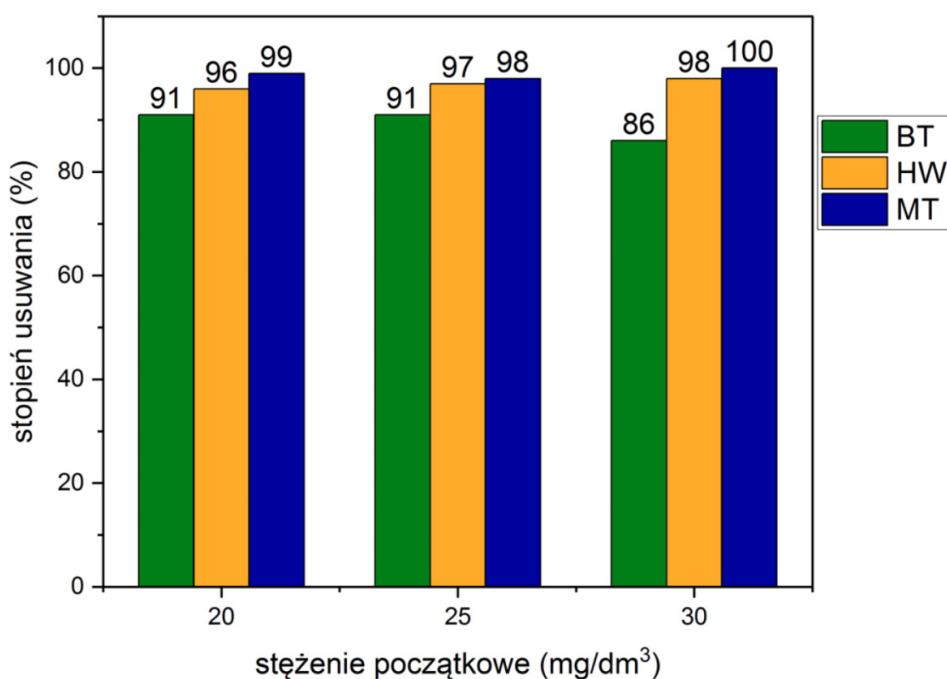
RYSUNEK 4. Wpływ stężenia początkowego na adsorpcję tetracykliny (masa minerału = 0,01 g, objętość roztworu = 50 cm³, czas kontaktu = 24 godz.).



RYSUNEK 5. Wpływ stężenia początkowego na adsorpcję tetracykliny (masa minerału = 0,05 g, objętość roztworu = 50 cm³, czas kontaktu = 24 godz.).



RYSUNEK 6. Wpływ stężenia początkowego na adsorpcję cyprofloksacyny (masa minerału = 0,01 g, objętość roztworu = 50 cm³, czas kontaktu = 24 godz.).



RYSUNEK 7. Wpływ stężenia początkowego na adsorpcję cyprofloksacyny (masa minerału = 0,05 g, objętość roztworu = 50 cm³, czas kontaktu = 24 godz.).

WPLYW CZASU KONTAKTU

Do dalszych badań wybrano bentonit, minerał dobrze adsorbujący wybrane antybiotyki oraz łatwo dostępny. Badania kinetyki procesu adsorpcji tetracykliny i cyprofloksacyny na bentonicie przedstawiono na rys. 8 i 9. W obu przypadkach równowaga adsorpcyjna ustaliła się po około 3 - 4 godzinach. W celu opisanego przebiegu kinetyki adsorpcji wykorzystano równania kinetyczne pseudo-pierwszego i pseudo-drugiego rzędu. Liniowe zależności tych równań przedstawiają równania 3 i 4 (Jedynak et al., 2019).

Badania kinetyczne wykazały, że adsorpcja obu antybiotyków na bentonicie zachodzi zgodnie z modelem kinetycznym pseudo-drugiego rzędu, co może wskazywać na chemisorpcję jako mechanizm procesu adsorpcji.

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - k_1 t \tag{3}$$

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t \tag{4}$$

gdzie:

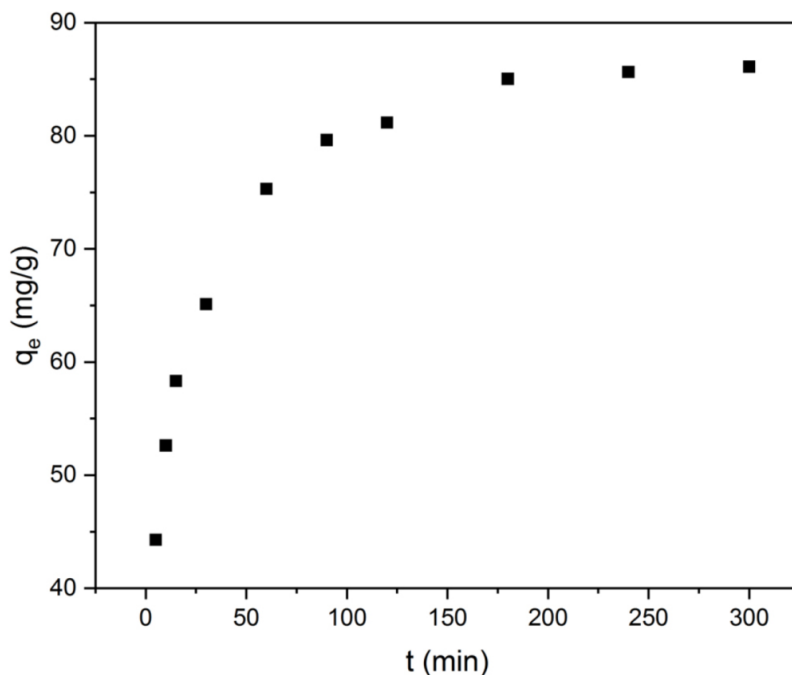
q_e – ilość zaadsorbowanej substancji w stanie równowagi (mg/g)

q_t – ilość zaadsorbowanej substancji po czasie t (mg/g)

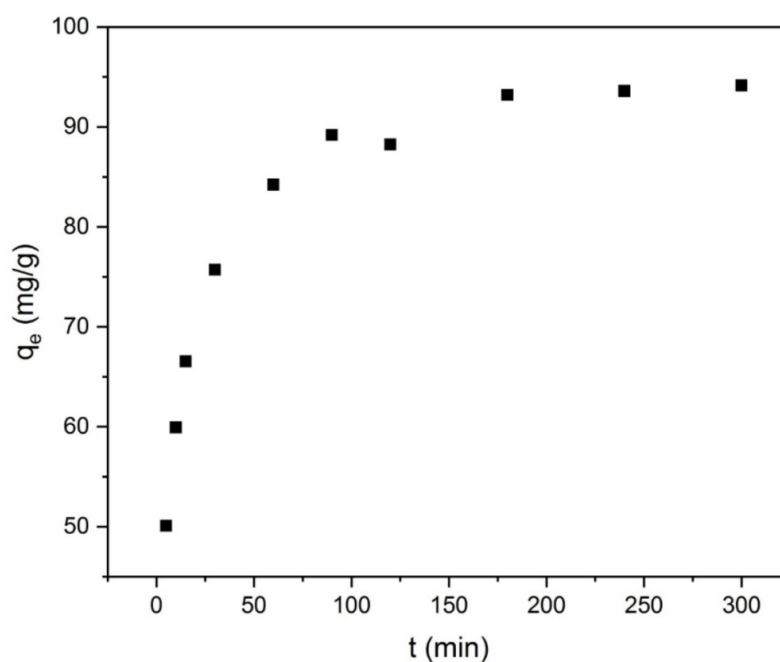
k_1 – stała szybkości reakcji pseudo-pierwszego rzędu (min^{-1})

t – czas kontaktu adsorbentu z adsorbatem (min)

k_2 – stała szybkości reakcji pseudo-drugiego rzędu ($\text{g}/\text{mg} \cdot \text{min}$)



RYSUNEK 8. Wpływ czasu kontaktu na adsorpcję tetracykliny (masa minerału = 0,1 g, stężenie początkowe = 20 mg/dm³, objętość roztworu = 500 cm³).



RYSUNEK 9. Wpływ czasu kontaktu na adsorpcję cyprofloksacyny (masa minerału = 0,05 g, stężenie początkowe = 10 mg/dm³, objętość roztworu = 500 cm³).

Proces adsorpcji tetracykliny i cyprofloksacyny przebiega zgodnie z modelem Langmuira. Pojemności adsorpcyjne dla bentonitu wynoszą: 87,72 mg/g w przypadku tetracykliny i 95,24 mg/g w przypadku cyprofloksacyny (tabela 2).

TABELA 2. Wartości pojemności adsorpcyjnej, stałych szybkości i wartości R^2 .

| Antybiotyk | q_e (mg/g) | k_2 (g/mg·min) | R^2 |
|-----------------|--------------|------------------|--------|
| Tetracyklina | 87,72 | 0,0016 | 0,9986 |
| Cyprofloksacyna | 95,24 | 0,0019 | 0,9990 |

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. W widmach wszystkich minerałów w dwóch obszarach w zakresach liczb falowych: 3300-3700 cm^{-1} oraz 950-1100 cm^{-1} obserwuje się charakterystyczne pasma dla minerałów ilastych. Bentonit i montmorylonit posiadają wyższą powierzchnię właściwą niż haloizyt. Wszystkie minerały są materiałami mezoporowatymi.

2. W przypadku tetracykliny najlepszym adsorbentem okazał się bentonit, przy zastosowaniu masy 0,01 g uzyskano stopień usuwania w granicach 90-97%. W przypadku cyprofloksacyny to montmorylonit jest najwydajniejszym adsorbentem, przy zastosowaniu masy 0,01 g osiągnięto stopień usuwania 79-97%.

3. Badania kinetyczne wykazały, że adsorpcja tetracykliny i cyprofloksacyny na bentonicie zachodzi zgodnie z modelem kinetycznym pseudo-drugiego rzędu, co może wskazywać na chemisorpcję jako mechanizm procesu adsorpcji. Pojemności adsorpcyjne dla bentonitu wynoszą: 87,72 mg/g w przypadku tetracykliny i 95,24 mg/g w przypadku cyprofloksacyny.

4. Wszystkie badane minerały mogą być dobrymi adsorbentami do usuwania tetracykliny i cyprofloksacyny z wody pod warunkiem zastosowania optymalnej masy.

LITERATURA

Ahmed, M. et al. (2015) 'Adsorptive removal of antibiotics from water and wastewater: progress and challenges', *Science of the Total Environment*, 532, pp. 112-126. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.05.130.

Ahmed, M. J. (2017) 'Adsorption of quinolone, tetracycline, and penicillin antibiotics from aqueous solution using activated carbons', *Environmental toxicology and pharmacology*, 50, pp. 1-10. doi: 10.1016/j.etap.2017.01.004.

Banik, N., et al. (2015) 'Synthesis and characterization of organoclay modified with cetylpyridinium chloride', *Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research*, 50(1), pp. 65-70. doi: 10.3329/bjsir.v50i1.23812

Batt, A. L. et al. (2007) 'Comparison of the occurrence of antibiotics in four full-scale wastewater treatment plants with varying designs and operations', *Chemosphere*, 68(3), pp. 428-435. doi:10.1016/j.chemosphere.2007.01.008

Choma, J. et al. (2012) 'Wpływ temperatury karbonizacji na adsorpcyjnej i strukturalne właściwości mezoporowatych węgli otrzymanych metodą miękkiego odwzorowania', *Ochrona Środowiska*, 34(2), pp. 3-8.

Gothwal, R., Shashidhar, T. (2015) 'Antibiotic pollution in the environment: a review', *Clean-Soil, Air, Water*, 43(4), pp. 479-489. doi: 10.1002/clen.201300989.

- Haciosmanoğlu, G. G. et al. (2022) 'Antibiotic adsorption by natural and modified clay minerals as designer adsorbents for wastewater treatment: A comprehensive review', *Journal of Environmental Management*, 317, pp. 1-14. doi: 10.1016/j.jenvman.2022.115397.
- Jedynak, K. et al. (2019) 'Ordered Mesoporous Carbons for Adsorption of Paracetamol and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Ibuprofen and Naproxen from Aqueous Solutions', *Water*, 11(5), pp. 1099-1119. doi: 10.3390/w11051099.
- Kovalakova, P. et al. (2020) 'Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review', *Chemosphere*, 251, pp. 1-15. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.126351.
- Liu, X. et al. (2019) 'Occurrence and fate of antibiotics and antibiotic resistance genes in typical urban water of Beijing', *China. Environmental pollution*, 246, pp. 163-173. doi: 10.1016/j.envpol.2018.12.005.
- Maged, A. et al. (2020) 'Tuning tetracycline removal from aqueous solution onto activated 2:1 layered clay mineral: characterization, sorption and mechanistic studies', *Journal of Hazardous Materials*, 384, 121320, doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.121320.
- Olegario, E. M., Gili, M. B. Z. (2021) 'Characterization of Philippine natural bentonite', *Experimental Results*, 2, e25, pp. 1-10. doi:10.1017/exp.2021.16.
- Ravindra Reddy, T., et al. (2017) 'Spectroscopic characterization of bentonite', *J. Lasers Opt. Photonics*, 4(3), pp. 1-4. doi: 10.4172/2469-410X.1000171.
- Shattar, S. F. A. et al. (2017) 'Utilization of montmorillonite as a refining solution for the treatment of ametryn, a second generation of pesticide', *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 5(4), pp. 3235-3242. doi:10.1016/j.jece.2017.06.031.
- Szczepanik, B. et al. (2014) 'Adsorption of chloroanilines from aqueous solutions on the modified halloysite', *Applied Clay Science*, 101, pp. 260- 264. doi: 10.1016/j.clay.2014.08.013.
- Zuzana, O. et al. (2012) 'Effect of thermal treatment on the bentonite properties', *Arhiv za tehnicke nauke*, 7(1), pp. 49-56. doi: 10.5825/afts.2012.0407.049O.

Praca wpłynęła do redakcji: 31.12.2023r.
Zrecenzowano: 02.02.2024r.
Przyjęto do druku: 14.02.2024r.

Karolina Surowiec 

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Wydział Biologii i Biotechnologii, Katedra Wirusologii i Immunologii, Lublin, Polska

e-mail: karolina.surowiec898@gmail.com

MAGNETIC HYPERTHERMIA PROSPECTS IN MODERN APPROACH TO CANCER TREATMENT

PERSPEKTYWY HIPERTERMII MAGNETYCZNEJ W NOWOCZESNYM PODEJŚCIU DO LECZENIA NOWOTWORÓW

ABSTRACT

The rising incidence of cancer poses a civilization (social) threat, leading to an increase in deaths worldwide. Current cancer treatments exhibit certain limitations, which necessitates the search for new, safer solutions. The main challenge is the need to achieve a more selective effect on cancer cells to minimize side effects and increase the effectiveness of treatment. The use of magnetic hyperthermia is a promising alternative to conventional treatments. Magnetic hyperthermia (MH) is based on the phenomenon of heat generation by nanoparticles under the influence of an alternating magnetic field at the tumor site. This review will provide a detailed discussion of the physical basis of hyperthermia and the properties of nanoparticles used in MH, with a focus on iron oxides, analyzing their potential in the context of cancer treatment. The paper also presents practical applications of MH at various stages of research, covering laboratory, preclinical and clinical studies. The paper aims to provide a broader understanding of the role of magnetic hyperthermia as an innovative therapeutic method in cancer treatment. Noteworthy, the research and improvement of technology are aimed at maximizing the clinical benefits resulting from the use of MH.

KEY WORDS: magnetic hyperthermia, magnetic nanoparticle, cancer, iron oxide, anti-cancer therapy.

STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwuje się rosnącą zachorowalność na nowotwory, co ma bezpośredni wpływ na wzrost liczby zgonów na całym świecie. Obecne metody leczenia nowotworów wykazują pewne ograniczenia, co stawia przed nami konieczność poszukiwania nowych, bezpieczniejszych rozwiązań. Głównym wyzwaniem jest konieczność uzyskania bardziej selektywnego oddziaływania na komórki nowotworowe, aby zminimalizować skutki uboczne i zwiększyć skuteczność terapii. Wykorzystanie hipertermii magnetycznej stanowi obiecującą alternatywę dla konwencjonalnych metod leczenia. Hipertermia magnetyczna (MH) opiera się na zjawisku generowania ciepła przez nanocząsteczki będące pod wpływem zmiennego pola magnetycznego w miejscu nowotworu. W ramach tego przeglądu zostaną szczegółowo omówione podstawy fizyczne hipertermii oraz właściwości nanocząstek używanych w MH, ze szczególnym uwzględnieniem tlenków żelaza, analizując ich potencjał w kontekście leczenia nowotworów. Artykuł prezentuje również praktyczne wykorzystanie MH na różnych etapach badań, obejmując badania laboratoryjne, przedkliniczne i kliniczne. Niniejsza praca ma na celu szersze zrozumienie roli hipertermii magnetycznej jako innowacyjnej metody terapeutycznej w leczeniu nowotworów, podkreślając konieczność kontynuacji badań i doskonalenia technologii w celu maksymalnego wykorzystania jej klinicznych korzyści.

SŁOWA KLUCZOWE: hipertermia magnetyczna, nanocząstki magnetyczne, nowotwory, tlenki żelaza, terapia przeciwnowotworowa.

INTRODUCTION

The rising occurrence of cancer represents a notable public health concern, conspicuously impacting worldwide epidemiological statistics. According to the World Health Organization (WHO), there will be 19.3 million new cases of cancer worldwide in 2020, and 9.96 million deaths from it. Cancer ranks first or second in causes of death before age 70 in 112 of 183 countries, and third or fourth in another 23 countries. In addition, the number of cases is steadily rising. An almost 50% increase is predicted over the next 20 years (Sung et al., 2021). Despite advances in oncology and the availability of traditional treatments such as chemotherapy and radiation therapy, the disease poses a significant threat to humanity. Limitations in the efficacy of these therapies and their potential side effects provide the impetus for further research into innovative therapeutic strategies that are more effective, precise and less invasive. The main challenge is the need to develop cancer treatments that act selectively on cancer cells while minimizing damage to healthy tissues. In this context, it becomes necessary to develop innovative approaches such as magnetic fluid hyperthermia (MFH) (Włodarczyk, 2022).

Magnetic hyperthermia is a treatment method that relies on generating heat at the tumor site through the application of an alternating magnetic field. This process leads to changes in the physiology of cancer cells, ultimately resulting in their apoptosis. The key element is the precise delivery of heat to the targeted sites, maintaining the temperature in the range of 41 °C to 46 °C, which induces intracellular and extracellular degradation processes, such as protein denaturation and aggregation (Durak, 2017). Cancer cells are more sensitive to the elevated temperature, dying when exceeding 42 °C, while healthy cells can survive. During hyperthermia therapy, heat is generated by introducing magnetic nanoparticles (MNPs) into the tumor area. Most commonly, these are iron oxides with superparamagnetic properties. In addition, through chemical manipulation on the nanometer scale, the magnetic nanoparticles can be configured with bio-particles, including antibodies (Miaskowski et al., 2016). This process enables optimized therapy or precision targeting inside the body. MNPs can act as drug carriers, provide contrast during magnetic resonance imaging (MRI), or act as magnetic heating sources. This multifunctional approach allows nanoparticles to be widely used in the areas of diagnostics, therapy and monitoring, representing a significant step forward in the field of nanomedicine (Perigo et al., 2015).

INTRODUCTION

Hyperthermia comes in three main varieties: local, regional and whole-body. In local hyperthermia, the action of high temperature covers a small area such as a single tumor. The regional variety covers larger areas, such as entire organs or tissues. Usually, whole-body hyperthermia is used to combat metastatic cancer cells spreading throughout the body. However, this therapy can become more complicated and potentially harmful, sometimes resulting in damage to healthy tissues.

Today, there are several techniques for inducing hyperthermia, such as exposure to microwaves, the use of high-frequency currents, lasers, and immersing the patient in heated water baths (Durak, 2017). Unfortunately, these methods are characterized by a lack of selectivity for the target tissue, which can lead to side effects. To improve therapeutic efficacy, the use of more specific heat sources is being pursued. A breakthrough in this aspect is magnetic hyperthermia, during which the heat released from magnetic nanoparticles covers only the tumor area, without damaging healthy tissue (Peiravi et al., 2022; Pucci et al., 2022; Vilas-Boas et al., 2020). Figure 1 shows the differences in the temperature distribution in the patient's body during treatment with classical hyperthermia and hyperthermia with MNPs. In the case of MFH, a selective increase in temperature is observed in the tumor area to which MNPs were previously delivered. In practice, the numerical modeling of temperature distribution in the breast tumor area with MFH was discussed in detail in a study conducted by Sawicki and Miaskowski (Sawicki and Miaskowski, 2013).

Magnetic Fluid Hyperthermia is a therapeutic procedure in which fluid containing magnetic nanoparticles (ferrofluid) is injected into tissue containing tumor cells and then exposed to an alternating radio-frequency magnetic field. Introduced MNPs administered intravenously, accumulate in the tumor area due to the effect of increased permeability and retention (EPR) of blood vessels (Clark, 2016). Tumors are often characterized by blood vessels that are more permeable than those in healthy tissues. This phenomenon allows nanoparticles to leak from the blood into the tumor tissue. In addition, blood vessels in the tumor area often

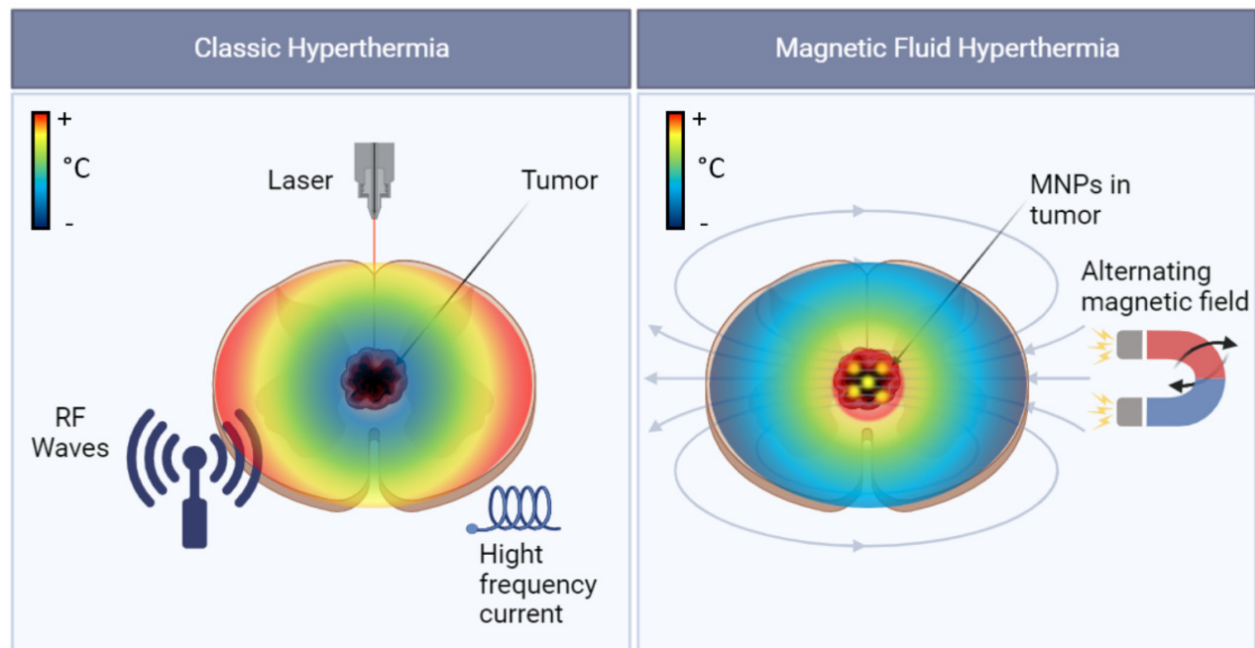


FIGURE 1. Temperature distribution inside the patient's body during classical hyperthermia and with magnetic liquid hyperthermia (own elaboration).

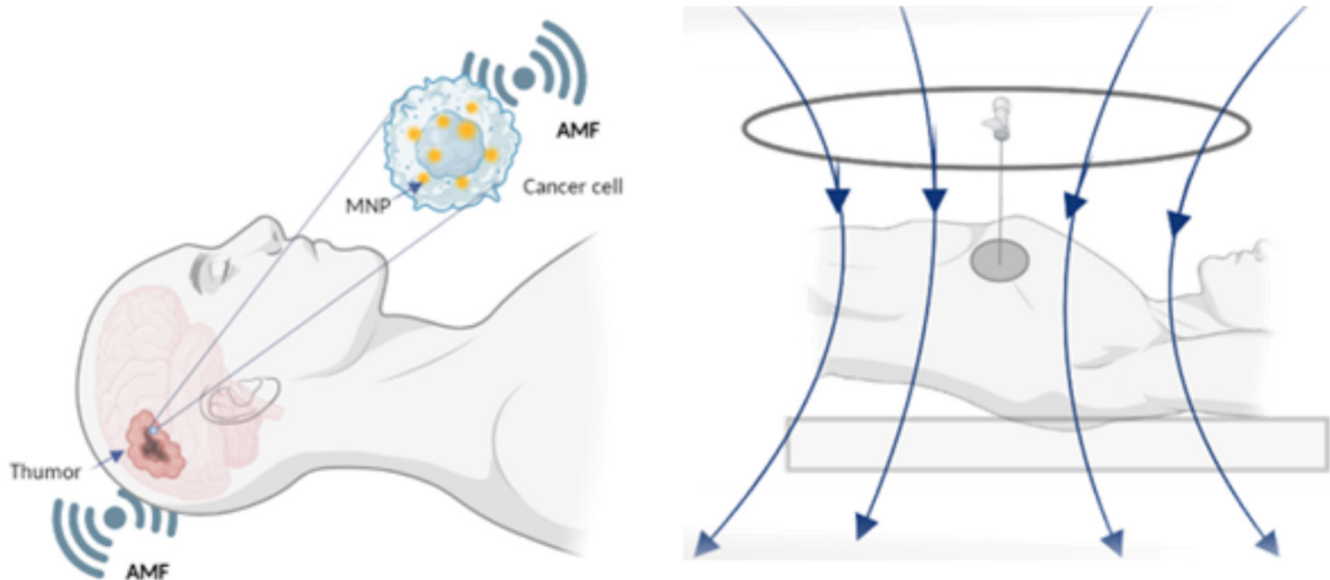


FIGURE 2. Schemes of action of magnetic hyperthermia (own elaboration).

have impaired structure and functions, causing nanoparticles to stay longer in the tumor area than in healthy tissues. To further accelerate the rate of accumulation of MNPs, one can focus on targeted delivery to cancer cells using antibodies or other ligands. Cancer cells have characteristic receptors that can be targeted with specific functional groups present on the surface of MNPs. These receptors are the result of the mutant genotype of cancer cells, which allows them to be distinguished from healthy cells. Identification of tumor cell-specific receptors is crucial for targeted hyperthermia therapy. This makes it possible to treat tumors with minimized toxicity. Basically, MNPs are introduced into the human body by injecting a solution containing a calculated amount of MNPs. An external alternating magnetic field, generated by radiofrequency (RF) induction coils, causes a temperature rise in the magnetic material, in this case magnetic nanoparticles introduced selectively into the tumor area. This approach results in heating only the target area of the tumor. The temperature difference between tumor cells and non-tumor cells can reach 2 to 3 °C (Dutz, 2014). The magnetic field generated by the induction heating coils penetrates deep into tissues, such as subcutaneous adipose tissue, without unduly damaging healthy tissues (Hervault, 2014). In this way, MFH therapy creates a state-of-the-art strategy for treating hard-to-treat tumors located deep in the body or located at sensitive structures. The AMF frequency

range used in MFH ranges from a few kHz to 10 MHz, with sufficient penetration deep into tissues (So-hail, 2016; Vilas-Boas, 2020). The schemes depicting the principle of magnetic hyperthermia is shown in Figure 2.

MFH exploits the biological differences between cancer cells and healthy cells, increases its effectiveness in the field of cancer therapy. Rapid growth and frequent divisions of cancer cells are associated with reduced blood flow due to progressive degradation of vascular beds. As a result, heat dissipation through the bloodstream in cancer cells is delayed compared to normal tissues. In addition, a lower heat capacity is observed in cancer cells compared to their healthy counterparts. As a result, under conditions of limited energy dissipation and lower heat capacity of the tumor area, the temperature of tumor cells is higher than that of normal tissues (Song, 1984). Above 41 °C, DNA double-strand break repair mechanisms are blocked, making cells more susceptible to therapeutic agents. Especially during the S-phase of cell division, hyperthermia can increase their sensitivity to cytostatic drugs. Hyperthermia can also modulate blood flow in tumor tissue, increasing the amount of cytostatic drugs and oxygen, which enhances the effects of chemotherapy and radiotherapy. Further temperature increases above 42 °C lead to blood vessel damage, local hypoxia, tumor acidification and eventual necrosis of tumor cells, minimizing the effects on healthy tissue. In addition, hyperthermia can activate the immune system in the tumor environment, mobilizing it to recognize and fight cancer cells (Włodarczyk, 2022). Healthy human somatic cells, except neurons, can survive at 44 °C for at least 1 hour (Dutz, 2013). Thus, hyperthermia does not damage healthy tissues unless the temperature exceeds the above value.

PHYSICAL ASPECTS OF MAGNETIC HYPERTHERMIA

Particles with sizes on the order of tens of nanometers, unlike ferromagnetic solid materials (with sizes of micrometers and larger), exist as single magnetic domains. The transition to a single-domain state results in an increase in the coercivity field, the cause of which is a change in the magnetization mechanism. In the case of multi-domain particles, the remagnetization occurs through the movement of the domain walls, and in the case of single-domain particles through fluctuation processes. An interesting variety of magnetism resulting from the reduction in size of ferromagnetic materials is superparamagnetism. To understand the essence of this phenomenon, it is worth noting that for such a single-domain superparamagnetic particle, the energy can be written as: $E_a(\theta) = KV \sin^2 \theta$,

where E_a is the anisotropy energy, θ is the angle contained between the easy magnetization axis and the magnetization vector, V is the volume of the particle, and K is the magnetic anisotropy constant (Fock et al., 2018). Since the magnetic moment of a nanoparticle can be directed parallel or antiparallel to the easy magnetization axis, the above expression reaches two energy minima for $\theta = 0$ and $\theta = \pi$. When the thermal energy is comparable or higher than the anisotropy energy of the superparamagnetic nanoparticle, spontaneous fluctuations between the two minima can occur. The KV product, on the other hand, determines the height of the energy barrier separating the two minima. The height of the energy barrier depends on the volume of the nanoparticle and decreases with decreasing size (Huang and Hainfeld, 2013).

Related to superparamagnetic fluctuations is the concept of relaxation time, i.e. time it takes for the magnetization vector to rotate between two energy minima. For the first time, this term was used by Néel when describing relaxation for a particle with uniaxial anisotropy (Néel relaxation). It involves the reorientation of magnetic moments in the same direction as the applied alternating magnetic field. Under the influence of an external alternating magnetic field, the relaxation of the magnetic moments is forced, which leads to the generation of heat. Heat generation in such single-domain nanoparticles occurs mainly through two processes: Néel relaxation and Brownian relaxation. The former mechanism involves the reorientation of magnetic moments in the same direction as the applied oscillating magnetic field. This type of relaxation is strongly dependent on the size of the nanoparticles. It is dominant in the case of systems of small, well-separated particles, in which the interactions are neglected. For nanoparticles dispersed in a liquid, a second one - Brownian relaxation - is also present. Brownian relaxation is caused by the friction created by the rotation of the entire particle in the carrier liquid. The Brownian relaxation mechanism takes into account environmental parameters such as the viscosity of the medium and the hydrodynamic volume of the nanoparticle. In the case of ferrofluid, that is, liquid with magnetic nanoparticles suspended in it, both types of relaxation processes occur (Vallejo-Fernandez et al., 2013) (Figure 3). In a hyperthermia procedure, both mechanisms have an important impact on heat generation, since nanoparticles are usually dispersed in a liquid medium such as blood or other body fluids.

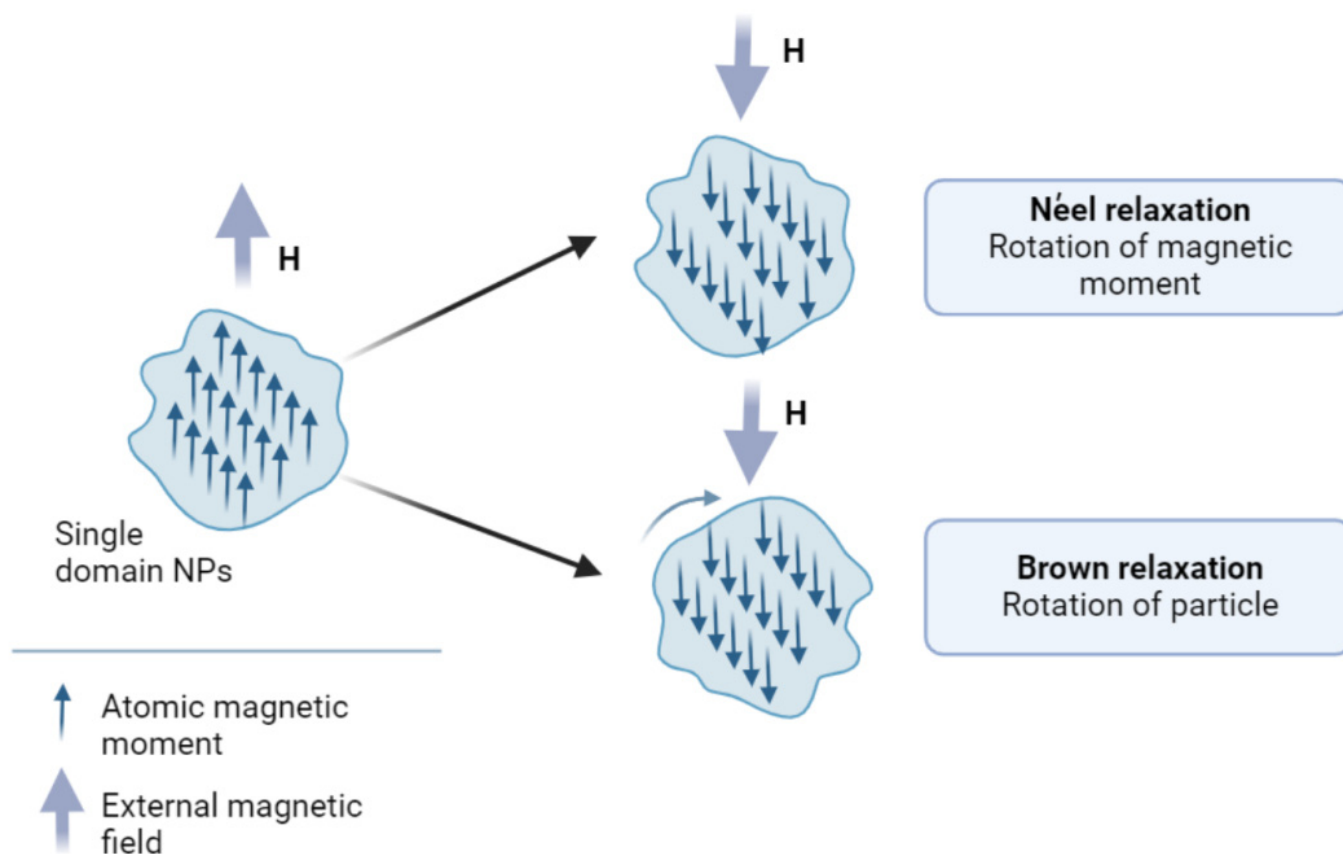


FIGURE 3. Schemes of Néel and Brownian relaxation in superparamagnetic materials (own study).

IRON OXIDE NANOPARTICLES

Magnetic nanoparticles are solid particles between 10 and 1000 nm in size that are susceptible to magnetic fields. They can have a variety of shapes such as spheres, rods or tubes. In the biomedical field, nanoparticles serve not only as potential anticancer agents, but also as antimicrobial agents, such as in the form of layers on medical implants, and as tools for sensitive tests to detect various diseases. Their versatility stems from their unique properties and highly reactive surface, which, however, brings with it challenges related to their stability. By coating nanoparticles with polymers, they become carriers of bioactive substances such as cytotoxic drugs. Through precise targeting and activation, nanoparticles can exhibit therapeutic effects only at the site of disease. Additionally, theranostic nanoparticles are a promising application, being both diagnostic and therapeutic tools (Włodarczyk, 2022).

In therapeutic techniques based on magnetic hyperthermia, metal nanoparticles and metal oxides are commonly used, the most common being superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION). These oxides are characterized by low toxicity, biocompatibility and surface modification capabilities. Due to their unique magnetic properties, iron oxide nanoparticles have become an object of increased interest. Their unique characteristics, such as superparamagnetism, surface-to-volume ratio, surface size and ease of separation, have contributed to the growing popularity of iron oxide in the MFH field. Superparamagnetic nanoparticles are susceptible to magnetic fields, however, they become demagnetized if an external magnetic field is lost. This property, combined with the maintenance of good colloidal stability, is crucial in the clinical context, minimizing the risk of aggregation of nanoparticles in the blood. In addition, SPIONs can be metabolized by hemoxygenase-1 with the production of hemoglobin in the blood, which contributes to maintaining iron homeostasis in the cell. In addition, MNPs can effectively cross the blood-brain barrier, which has proven to be an essential step in the treatment of brain cancer (Kong, 2012). MNPs can also be combined with biological molecules such as proteins, viruses or genes to facilitate targeted therapy (Pankhurst, 2003).

Within this group are iron oxides such as hematite ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$), maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), and magnetite (Fe_3O_4). The magnetite appears to be a particularly promising SPION from a medical perspective. Fe_3O_4

nanoparticles are characterized by an active surface, which allows them to effectively adsorb and immobilize molecules or drugs. In addition, their size and shape can be easily controlled through various synthesis methods, which makes them attractive due to tailoring their properties to specific medical applications (Surowiec, 2017).

An important aspect when obtaining nanoparticles is controlling their size. The optimal size of nanoparticles used in magnetic hyperthermia is still under discussion, mainly due to the lack of data summarizing the research to date. From a biological point of view, particles as small as 100 nm are already suitable for tissue penetration, but for hyperthermia, smaller nanoparticle sizes contained within 5-40 nm are preferred for better filling of tumor cells (Shingleton, 1962). Often such nanoparticles are additionally surface modified. Such particles are called core-shell. The core is usually an inorganic material with magnetic properties (e.g. Fe_3O_4), while the coating is usually an organic surfactant compound (e.g.: chitosan, polyethylene glycol or DMSA). The polymer coating (Pc) increases nanomaterials' stability and biocompatibility, providing hydrophilicity. It also makes it possible to attach various ligands (such as drugs) to Pc surface, which is used in targeted therapies. Pc also prevents agglomeration of nanoparticles, which due to large magnetic moments, tend to cluster into larger assemblies as the result of dipole interactions. Figure 4 illustrates transmission electron microscope (TEM) images showing magnetite nanoparticles coated with organic dimercaptosuccinic acid (DMSA). Well-separated nanoparticles with a regular spherical shape and of average size about 10 nm are presented in both images.

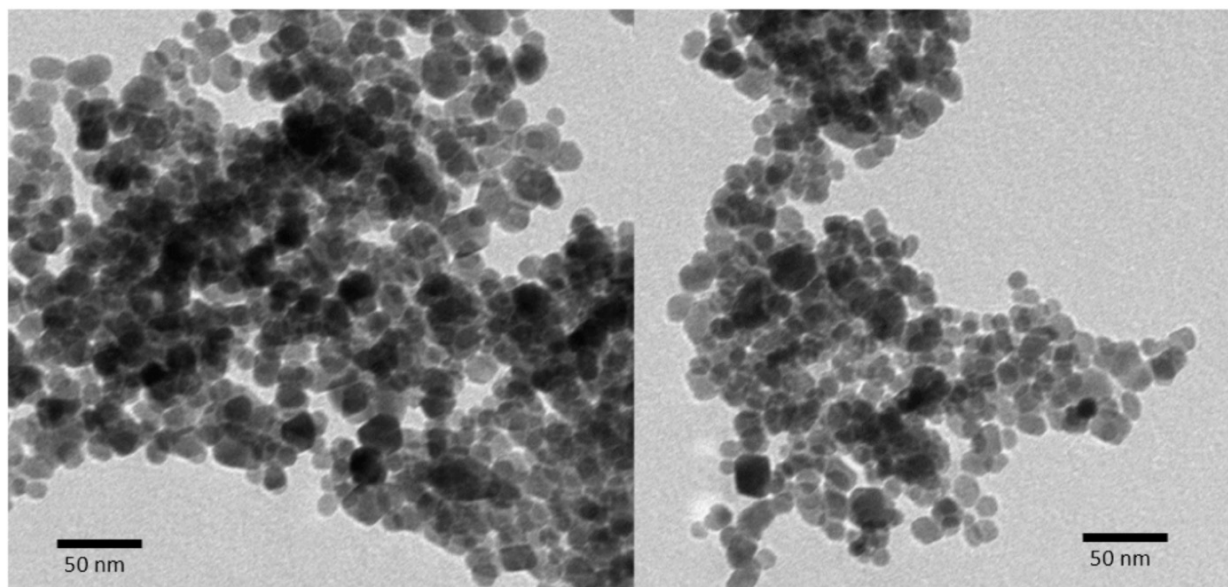


FIGURE 4. TEM image of magnetite nanoparticles coated with dimercaptosuccinic acid (DMSA).

CLINICAL ASPECTS OF MAGNETIC HYPERTHERMIA

Magnetic hyperthermia experiments are progressing from *in vitro* studies in the laboratory to preclinical *in vivo* animal studies and clinical studies in humans. MFH laboratory studies confirm that nanoparticles are effective in generating heat under the influence of a safe and tolerable alternating magnetic field (Rajan and Sahu, 2020).

Kumar's team tested silica-coated ferrite nanoparticles in MFH therapy (Kumar et al., 2015). These nanoparticles were shown to have, high biocompatibility and colloidal stability, low toxicity and encapsulation efficiency. An *in vitro* study with HeLa cells showed that magnetic hyperthermia therapy at safe magnetic field parameters induced 80-85% apoptosis of cancer cells. The obtained results suggest the great potential of the developed magnetic nanosystems as innovative theranostic nanoprobes in the field of MHT (Kumar et al., 2015). The study carried out by Parekh and collaborators concerned the cytotoxicity of iron nanoparticles against HeLa cancer cells under the influence of a magnetic field. It was shown that after 24 hours of exposure to the magnetic field during MHT therapy, 75% of the cells died, confirming the significant effectiveness of heating iron nanoparticles (Parekh et al., 2019). Noteworthy, is that Albargi's research group evaluated the effectiveness of cobalt- and manganese-doped, hexagon-shaped iron oxide nanoparticles (CoMn-IONP) encapsulated in biocompatible PEG-PCL (poly(ethylene glycol)-b-poly(ϵ -caprolactone))-based nanocarriers in

hyperthermic magnetic therapy (Albarqi et al. 2019). *In vitro* results exhibited that MHT therapy with CoMn ions reduced tumor cell viability by 99%, in contrast to uncoated ions (efficacy lower by about 10%).

Preclinical studies carried out on animals (mainly rodents) indicate the significant and not yet fully recognized potential of magnetic hyperthermia as an effective therapeutic method for the treatment of breast, pancreatic, liver, prostate, colorectal, head and neck, and lung cancers, among others (Farzanegan, 2023).

A study on the efficacy of magnetic hyperthermia in the treatment of breast cancer (Kossatz et al., 2015) confirmed the effectiveness of iron oxide nanoparticles, delivered *in vivo* by injection into the tumor. The reduced activity of tumor cells, the highly effective heating potential of the nanoparticles in an alternating magnetic field and the increased cytotoxic effect of MNPs-based hyperthermia were demonstrated, resulting in a reduction in tumor cell colonization (up to 40% of the initial tumor volume) and, in many cases, complete tumor regression. Independently, at a breast cancer study (Pazouki et al., 2022) used Fe₃O₄ nanoparticles coated with carboxymethylchitosan (CMC) containing curcumin (CUR) to improve the drug delivery system. It was discovered that these nanoparticles combined with hyperthermia effectively inhibited cancer cell proliferation and significantly reduced their metabolic activity. It was found that the combination of MNP-CMC-CUR with hyperthermia can effectively inhibit the proliferation of MCF-7 cells. In turn, a study on the combination of hadron therapy with magnetic hyperthermia for the treatment of pancreatic cancer (Brero et al., 2020) used Fe₃O₄ nanoparticles delivered intratumorally *in vivo* by injection. An additive toxicity effect of about 50-60% was observed for cancer cells, which was due to a significant increase in DNA double helix breaks. Another pancreatic cancer study (Tansi et al., 2021) iron oxide was used, and the delivery of nanoparticles took place via hyaluronidase, which improved the penetration of MNPs into pancreatic cancer. This resulted in the destruction of tumor cells, which may confirm the effectiveness of this method in the treatment of pancreatic cancer. In a study on the efficacy of MFH in treating liver cancer (Arriortua et al., 2016), magnetite nanoparticles modified by adding 0.01 mg of tris(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS) were used to block surface charges. When the alkyne-modified MNPs were combined with the test molecule, a significant reduction in tumor viability was observed. Variable molecular weight polymer nanoparticles (VMWNPs) were used in a colorectal cancer study (Sarkar and Levi, 2021). VMWNPs were used to generate hyperthermia to enhance chemotherapy in colorectal cancer cells (CRC). The study showed that this treatment technique worked well even in resistant CRC cell lines. Magnetic hyperthermia, as a complementary method, increased the effectiveness of chemotherapy, leading to the destruction of drug-resistant tumor cells. A study on the efficacy of MFH therapy for head and neck cancer (Zhao et al., 2012) used an injection of iron oxide directly into the tumor. Effects included destruction of tumor cells, reduction in tumor size and increased survival of mice with intracranial glioma. A lung cancer study (Sadhukha et al., 2013) used inhalable iron oxide nanoparticles, resulting in significant inhibition of tumor cells. Targeted SPIONs were used, which were effectively retained in the tumor area by targeting epidermal growth factor receptor (EGFR), while limiting lung tumor growth in *in vivo* therapy. Recent scientific reports present a novel strategy combining magnetic hyperthermia with immunotherapy, demonstrating significantly effective potential in ablating the primary tumor and inhibiting tumor metastasis *in vivo*. The results confirmed that MFH can be an effective complementary therapy (Pan et al., 2020).

Following the promising results of MFH *in vivo* on animal models, clinical trials in humans were conducted. The first such study for the treatment of prostate cancer was performed by Johannsen in 2005. The results of this study indicate that applied hyperthermia with magnetic nanoparticles was well tolerated in a pilot study in previously irradiated patients with locally recurrent prostate cancer (Johannsen et al., 2005).

SUMMARY

Magnetic hyperthermia is a promising method in the modern approach to cancer treatment. However, for MHT to become a widely used therapy, further research is needed to fully understand and optimize the efficacy of this innovative approach. Clinical and experimental studies are providing promising evidence of MHT's effectiveness in eliminating cancer cells, opening up new therapeutic possibilities. Despite the promising results, there are several issues that require further research and in-depth analysis. One major challenge is to determine the optimal conditions for hyperthermia to achieve maximum treatment efficacy with minimal side effects. In addition, it is necessary to understand the interaction between MHT and other forms of therapy in order to develop a comprehensive approach to cancer treatment. Prospects for the development of MHT in cancer treatment include the intensification of laboratory research, clinical trials and the exploration of inno-

vative technologies. The introduction of advanced magnetic nanoparticle delivery systems, precise techniques for imaging and monitoring the progress of therapy, and the development of new methods for evaluating the effectiveness of treatment are key to realizing the full potential of MHT. In perspective, the future of cancer therapy using MHT carries many potential applications that may result in revolutionary progress in the field of oncology.

LITERATURE

- Albarqi, H.A. et al. (2019) 'Biocompatible nanoclusters with high heating efficiency for systemically delivered magnetic hyperthermia', *ACS Nano*, 13(6), pp. 6383–6395. doi:10.1021/acsnano.8b06542.
- Arriortua, O. K. et al. (2016) 'Antitumor magnetic hyperthermia induced by RGD-functionalized Fe₃O₄ nanoparticles, in an experimental model of colorectal liver metastases', *Beilstein journal of nanotechnology*, 7(1), pp. 1532-1542. doi:10.3762/bjnano.7.147.
- Brero, F. et al. (2020) 'Hadron therapy, magnetic nanoparticles and hyperthermia: A promising combined tool for pancreatic cancer treatment', *Nanomaterials*, 10(10), 1919. doi:10.3390/nano10101919.
- Chudzik, B. et al. (2016) 'Effectiveness of magnetic fluid hyperthermia against *Candida albicans* cells', *International Journal of Hyperthermia*, 32(8), pp. 1-16. doi:10.1080/02656736.2016.1212277.
- Clark, A. J. et al. (2016) 'CRLX101 nanoparticles localize in human tumors and not in adjacent, nonneoplastic tissue after intravenous dosing'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(14), pp. 3850-3854. doi:10.1073/pnas.1603018113.
- Durak, K. et al. (2017) 'Zjawisko hipertermii magnetycznej w nanocząstkach tlenków żelaza', *Doniesienia naukowe z zakresu medycyny i nauk pokrewnych*, pp. 73-92.
- Dutz, S. and Hergt, R. (2013) 'Magnetic Nanoparticle Heating and Heat Transfer on a Microscale: Basic Principles, Realities and Physical Limitations of Hyperthermia for Tumour Therapy', *International Journal of Hyperthermia*, 29(8), pp. 790–800. doi:10.3109/02656736.2013.822993.
- Dutz, S. and Hergt, R. (2014) 'Magnetic particle hyperthermia—a promising tumour therapy?', *Nanotechnology*, 25(45), pp. 452001. doi:10.1088/0957-4484/25/45/452001.
- Farzanegan, Z. and Tahmasbi, M. (2023) 'Evaluating the applications and effectiveness of magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment: A systematic review', *Applied Radiation and Isotopes*, 198, pp. 110873-110880. doi:10.1016/j.apradiso.2023.110873.
- Fock, J. et al. (2018) 'On the interpretation of Mössbauer spectra of magnetic nanoparticles', *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 445, pp. 11–21. doi:10.1016/j.jmmm.2017.08.070.
- Hervault A. and Thanh N.T.K. (2014) 'Magnetic nanoparticle-based therapeutic agents for thermo-chemotherapy treatment of cancer', *Nanoscale*, 6, pp. 11553–11573. doi:10.1039/C4NR03482A.
- Huang, H. S. and Hainfeld, J. F. (2013) 'Intravenous magnetic nanoparticle cancer hyperthermia', *International Journal of Nanomedicine*, 8, pp. 2521–2532. doi:10.2147/IJN.S437.
- Johannsen, M. et al. (2005) 'Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: presentation of a new interstitial technique', *International Journal of Hyperthermia*, 21(7), pp. 637–647. doi:10.1080/02656730500158360.
- Kong, S.D. et al. (2012) 'Magnetic targeting of nanoparticles across the intact blood–brain barrier', *Journal of Controlled Release*, 164(1), pp. 49–57. doi:10.1016/j.jconrel.2012.09.021.

- Kossatz, S. et al. (2015) 'Efficient treatment of breast cancer xenografts with multifunctionalized iron oxide nanoparticles combining magnetic hyperthermia and anti-cancer drug delivery', *Breast Cancer Research*, 17(1), pp. 66. doi:10.1186/s13058-015-0576-1.
- Kumar, S. et al. (2015) 'Theranostic fluorescent silica encapsulated magnetic nanoassemblies for in vitro MRI imaging and hyperthermia', *RSC Advances*, 5(66), pp. 53180–53188. doi:10.1039/C5RA07632C.
- Pan, J. et al. (2020) 'Combined magnetic hyperthermia and immune therapy for primary and metastatic tumor treatments', *ACS Nano* 14(1), pp. 1033–1044. doi:10.1021/acsnano.9b08550.
- Pankhurst, Q.A. et al. (2003) 'Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine', *J. Phys. D Appl. Phys.*, 36(13), pp. 167–181. doi:10.1088/0022-3727/36/13/201.
- Parekh, K. et al. (2019) 'Preliminary in-vitro investigation of magnetic fluid hyperthermia in cervical cancer cells', *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 497(6), pp. 166057. doi:10.1016/j.jmmm.2019.166057.
- Pazouki, N. et al. (2022) 'Fe₃O₄ nanoparticles coated with carboxymethyl chitosan containing curcumin in combination with hyperthermia induced apoptosis in breast cancer cells', *Progress in biomaterials*, 11(1), pp. 43-54. doi:10.1007/s40204-021-00178-z.
- Peiravi, M. et al. (2022) 'Magnetic hyperthermia: Potentials and limitations', *Journal of the Indian Chemical Society*, 99(1), pp. 100269. doi:10.1016/j.jics.2021.100269.
- Perigo, E. et al. (2015) 'Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia', *Applied Physics Reviews*, 2(4). doi:10.1063/1.4935688.
- Pucci, C. et al. (2022) 'Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia: Recent advancements, molecular effects, and future directions in the omics era', *Biomaterials Science*, 10(9), pp. 2103-2121. doi:10.1039/D1BM01963E.
- Rajan, A. and Sahu, N.K. (2020) 'Review on magnetic nanoparticle-mediated hyperthermia for cancer therapy', *Journal of nanoparticle research*, 22(319). doi:10.1007/s11051-020-05045-9.
- Sadhukha, T. et al. (2013) 'Inhalable magnetic nanoparticles for targeted hyperthermia in lung cancer therapy', *Biomaterials*, 34(21), pp. 5163-5171. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.03.061.
- Sarkar, S. and Levi, N. (2021) 'Variable molecular weight polymer nanoparticles for detection and hyperthermia-induced chemotherapy of colorectal cancer', *Cancers*, 13(17), 4472. doi:10.3390/cancers13174472.
- Sawicki, B. and Miaskowski, A. (2013) 'Numerical model of magnetic fluid hyperthermia', *Przegląd Elektrotechniczny*, 89(7), pp. 86-88.
- Shingleton, W. W. (1962) 'Selective heating and cooling of tissue in cancer chemotherapy', *Annals of Surgery*, 156(3), pp. 408-414. doi:10.1097/00000658-196209000-00008.
- Sohail, A. et al. (2017) 'A review on hyperthermia via nanoparticle-mediated therapy', *Bull Cancer*, 104(5), pp. 452-461. doi:10.1016/j.bulcan.2017.02.003.
- Song, C. W. (1984) 'Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment. A review', *Cancer Res.*, 44(10), pp. 4721–4730.
- Sung, H. et al. (2021) 'Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries', *CA Cancer journal for clinicians*, 71(3), pp. 209-249. doi: 10.3322/

caac.21660.

Surowiec, Z. et al. (2016) 'Synthesis and characterization of iron oxide magnetic nanoparticles', *Nukleonika*, 62(2), pp. 73-77. doi:10.1515/nuka-2017-0009.

Tansi, F. L. et al. (2021) 'Effect of matrix-modulating enzymes on the cellular uptake of magnetic nanoparticles and on magnetic hyperthermia treatment of pancreatic cancer models in vivo' *Nanomaterials*, 11(2), 438. doi:10.3390/nano11020438.

Vallejo-Fernandez, G. et al. (2013) 'Mechanisms of hyperthermia in magnetic nanoparticles' *Journal of Physics D: Applied Physics*. 46, pp. 1-6. doi:10.1088/0022-3727/46/31/312001.

Vilas-Boas, V. et al. (2020) 'Magnetic hyperthermia for cancer treatment: Main parameters affecting the outcome of in vitro and in vivo studies', *Molecules*, 25(12), 2874. doi:10.3390/molecules25122874.

Włodarczyk, A. et al. (2022) 'Magnetite Nanoparticles in Magnetic Hyperthermia and Cancer Therapies: Challenges and Perspectives', *Nanomaterials*, 12(11), pp. 1807-1830. doi:10.3390/nano12111807.

Zhao, Q. et al. (2012) 'Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for head & neck cancer in mouse models', *Theranostics*, 2(1), pp. 113-121. doi:10.7150/thno.3854.

§ Praca wpłynęła do redakcji: 11.01.2024r.
Zrecenzowano: 09.02.2024r.
Przyjęto do druku: 25.02.2024r.



WARUNKI PUBLIKACJI

Przyjmujemy do druku artykuły naukowe oryginalne jak i przeglądowe.

Przygotowany artykuł zgodnie z wymaganiami określonymi przez czasopismo, należy przesłać w formie elektronicznej na adres kontakt@naukowcy.org.pl. Oświadczenie autorów należy własnoręcznie podpisać i po zeskanowaniu przesłać pocztą elektroniczną na adres kontakt@naukowcy.org.pl.

ZASADY PRZYJMOWANIA PRAC DO DRUKU

1. Czasopismo działa w systemie Open Acces.
2. Redakcja szczególnie jest zainteresowana artykułami z różnorodnych dziedzin nauk przyrodniczych i medycznych.
3. Tekst musi zawierać następujące informacje: tytuł pracy, imię(ona) (w pełnym brzmieniu) i nazwisko(a) autora(ów), nazwę i adres zakładu pracy (w przypadku uczelni: nazwę uczelni, wydział, katedrę/zakład/instytut, adres), adres poczty elektronicznej (e-mail).
4. Do pracy należy dołączyć krótkie (nieprzekraczające 300 wyrazów) streszczenie w jęz. angielskim (wraz z tytułem) i polskim, informujące o zasadniczej jej treści. Dodatkowo w obu językach należy podać maksymalnie 5 słów kluczowych.
5. Tekst:
 - musi zawierać wstęp/wprowadzenie, podsumowanie/wnioski i literaturę oraz podział tekstu właściwego na nagłówki
 - czcionka Times New Roman
 - odstępy między wierszami: 1
 - bez używania wyróżnień (np. podkreślenia), z wyjątkiem kursywy
 - wyraźne odznaczenie tytułów i nagłówków bez ich centrowania
 - zaznaczenie akapitów
 - wszystkie śródtytuły bez numeracji, czcionką tej samej wielkości
 - cytowane w tekście prace zaznaczamy przez podanie nazwiska pierwszego autora i roku publikacji w nawiasie półokrągłym, np.(Strahler, 2020), w przypadku dwóch autorów: (Koven and Senbonmatsu, 2013), w przypadku więcej niż dwóch autorów: (Strahler et al., 2018). Przedstawiony format cytowania odpowiada formatowi: Cite Them Right 10th ed. – Harvard. Format ten jest dostępny w bezpłatnym oprogramowaniu Mendeley wykorzystywanym do zarządzania publikacjami naukowymi.
 - cytowaną literaturę należy zestawić na końcu maszynopisu bez numeracji, w alfabetycznej kolejności, według nazwisk autorów, w następujących formatach:
Koven, N. S. and Senbonmatsu, R. (2013) 'A neuropsychological evaluation of orthorexia nervosa *', Open Journal of Psychiatry, 3, pp. 214–222. doi: 10.4236/ojpsych.2013.32019.

Strahler, J. et al. (2018) 'Orthorexia nervosa: A behavioral complex or a psychological condition?', Journal of Behavioral Addictions, 7(4), pp. 1143–1156. doi: 10.1556/2006.7.2018.129.

Strahler, J. (2020) 'Trait mindfulness differentiates the interest in healthy diet from orthorexia nervosa', Eating



WARUNKI PUBLIKACJI

and Weight Disorders. Springer International Publishing, (0123456789). doi: 10.1007/s40519-020-00927-2.

6. Rysunki, schematy i fotografie:

- mają być wkomponowane w treść artykułu z możliwością edycji przez Czasopismo ich lokalizacji;
- opisy na rysunkach powinny być wykonane czcionką odpowiedniej wielkości, nie mniejszą niż 12 punktów;
- podpisy pod rycinami powinny być zamieszczone pod nimi (w przypadku tabel nad nimi);
- redakcja zaznacza sobie prawo odmówienia przyjęcia artykułu z uwagi na nieczytelny materiał;
- Autor artykułu oświadcza, że ma prawa autorskie do zgłoszonych grafik;
- w przypadku, gdy Autorzy zamierzają włączyć do swego artykułu ilustracje publikowane przez autorów cytowanych prac oryginalnych, należy uzyskać z wydawnictwa zgodę na przedruk. W przypadku braku dołączenia zgody Wydawca uznaje, że autorem ilustracji jest osoba nadsyłająca pracę.

7. Do pracy należy dołączyć „Oświadczenie Autora/ów pracy zgłoszonej do publikacji w czasopiśmie JLMS” - wzór oświadczenia dostępny jest na stronie czasopisma.

8. Autorzy są zobowiązani do wykonania korekty artykułu i zwrotu poprawionego tekstu wiadomością e-mail do Redakcji w ciągu 4 dni od chwili otrzymania.

9. Przyjęcie pracy do druku jest równoznaczne z przeniesieniem przez Autora (Autorów) praw autorskich na rzecz Wydawcy.

10. Recenzja artykułu:

- do każdej oceny powołuje się co najmniej dwóch niezależnych recenzentów;
- wykonywana jest w modelu, w którym autor(rzy) i recenzenci nie znają swoich tożsamości (tzw. “double-blind review proces”);
- ma mieć formę pisemną i kończyć się jednoznacznym wnioskiem co do dopuszczenia artykułu do publikacji lub jego odrzuceniu.

11. Kontakt z Redakcją:

Stowarzyszenie Młodych Naukowców

e-mail: kontakt@naukowcy.org.pl

Redaktor naczelny: dr Mateusz Gortat, tel. 661 657 875

12. Artykuły prosimy nadsyłać na adres e-mail: kontakt@naukowcy.org.pl



ACCEPTANCE RULES OF ARTICLE TO PUBLISH

1. The academic journal functions in Open Access system.

2. The editorial office is particularly interested in the articles concerning the following branches of natural science: agrobiotechnology, biochemistry, biology, biotechnology, chemistry, ecology, pharmacy, medicine, environmental protection, horticulture, food processing technology, toxicology, zoology, zootechnics, human nutrition etc.

3. The text must contain the following information: the title of paper, full name and surname(s) of author(s), the name and address of workplace (in case of collage: the name of collage, faculty, department/section/institute, address), e-mail.

4. It is obligatory to include a short (up to 300 words) summary (with the title) in English and Polish, informing about the basic content of the paper. Additionally, up to five key words in English and Polish must be added.

5. The text:

- must contain an introduction, conclusion(s), references and a division of the main text into section headings;
- Times New Roman font;
- line spacing: 1;
- cannot contain highlighting (such as underlying), using italics is an exception;
- clear distinction of titles and headers, without centering of the text;
- marking paragraphs (indentation);
- all the subheadings must be without numeration and with the same font size;
- the articles cited in the text are marked with the name of the author and the year of publication in semicircular brackets, e.g. (Strahler, 2020), in the case of two authors: (Koven and Senbonmatsu, 2013), in the case of more than two authors: (Strahler et al., 2018). The citation format shown corresponds to the format: Cite Them Right 10th ed. - Harvard. This format is available in the free Mendeley software used to manage scientific publications;
- the cited bibliography should be compiled at the end of the manuscript without numbering, in alphabetical order, according to the authors' surnames, in the following formats:

Koven, N. S. and Senbonmatsu, R. (2013) 'A neuropsychological evaluation of orthorexia nervosa *', *Open Journal of Psychiatry*, 3, pp. 214–222. doi: 10.4236 / ojpsych.2013.32019.

Strahler, J. et al. (2018) 'Orthorexia nervosa: A behavioral complex or a psychological condition?', *Journal of Behavioral Addictions*, 7 (4), pp. 1143–1156. doi: 10.1556 / 2006.7.2018.129.

Strahler, J. (2020) 'Trait mindfulness differentiates the interest in healthy diet from orthorexia nervosa', *Eating and Weight Disorders*. Springer International Publishing, (0123456789). doi: 10.1007 / s40519-020-00927-2.



ACCEPTANCE RULES OF ARTICLE TO PUBLISH

6. Drawings, diagrams and photographs:

- are to be incorporated into the content of the article with the possibility of editing their location by the Journal;
- descriptions on the drawing should be presented with the adequate font size (no less than 12);
- signatures under the drawing should be placed in the end of the article on a separate page;
- the editorial office reserves the right to refuse acceptance of the article due to unclear drawing;
- author of the article declares having copyright to the published graphics;
- if the authors intend to include in the article the illustrations of the cited authors of original works, the permission of the publisher to reprint the illustrations must be obtained.

7. Covering letter, signed by all the authors, needs to be included with the paper and should contain the following information:

- the statement about the originality of the article and not submitting the similar paper for publication in another journal;
- defining the contribution of individual authors in the creation of the text;
- information about the source of funding (e.g. grant) in the case of original works (signing permission to publish the article). The sample is available at www.naukiprzyrodnicze.ssnp.org.pl.

8. The authors are obliged to do proofread of the article and return the revised text via e-mail to the editorial office within four days from the date of receiving the article.

9. Acceptance for publication is tantamount to the transfer of copyright from the author(s) to the publisher.

10. The review of article:

- for each assessment at least two independent reviewers are appointed;
- the recommended solution is "double-blind evaluation process" in which both the reviewers and the authors do not know each other's identity;
- is to be prepared in written form with the conclusion in the end which specify whether the article is going to be published or refused.

11. Contact:

Stowarzyszenie Młodych Naukowców

e-mail: kontakt@naukowcy.org.pl

Editor in Chief: Mateusz Gortat, tel. 661 657 875

12. Please, send your article to the following e-mail: kontakt@naukowcy.org.pl .

13. The author bears the costs of all the positive reviews in the case of not making corrections to the article, as a result the article will not be approved for publication.

**Journal of Life and Medical Sciences
is published by the
Association of Young Scientists (Poland)**

www.naukowcy.org.pl

ISSN 2720-6823



9 772720 682309 >